Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

BLUTGLUKOSE- UND BLUTALKOHOLSPIEGEL UNTER GABE VON WEIN UND BIGUANID BEI GESUNDEN

Eine klinische Untersuchung an 10 stoffwechselgesunden Probanden

INAUGURAL-DISSERTATION

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Peter Brech

aus Zeil

Würzburg, den 10. September 1980

1981

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

BLUTGLUKOSE- UND BLUTALKOHOLSPIEGEL UNTER GABE VON WEIN UND BIGUANID BEI GESUNDEN

Eine klinische Untersuchung an 10 stoffwechselgesunden Probanden

INAUGURAL-DISSERTATION

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Peter Brech

aus Zeil

Würzburg, den 10. September 1980

Referent: Prof. Dr. H.-J. Pusch

Korreferent: Prof. Dr. H. Franke

Dekan: Prof. Dr. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 24.2.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität Würzburg

MEINER LIEBEN FRAU

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543512_0115

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Literaturüberblick	2
III.	Probanden und Methodik	5
IV.	Ergebnisse	10
	1. Blutzucker und Blutalkoholkurven der einzelnen Probanden	10
	2. Verlauf der Blutzuckermittelwertskurven	30
	3. Unterschiede im Verlauf der Blutzuckermittelwertskurven zueinander	33
	4. Verlauf der Blutalkoholkurven	36
V.	Diskussion	39
	1. Der Alkoholmetabolismus und seine Wechselwirkungen mit Stoffwechselvorgängen des menschlichen Körpers	39
	a) Beeinflussung der Glukoneogenese und Glykogenolyse durch Äthanol	40
	b) Einfluß des Äthanols auf den peripheren Glukoseverbrauch	41
	c) Stimulierung des sympathiko-adrenergen Systems infolge Alkoholbelastung	42
	d) Zusammenhänge zwischen Ernährungszustand und Alkoholwirkung	42
	2. Die Wirkung von Biguaniden auf den menschlichen Organismus	43
VI.	Interpretation der eigenen Ergebnisse	45
	1. Blutzuckerverhalten nach Biguanidverabreichung	45

Seite

2. Blutzuckerverhalten nach Alkoholverabreichung 46
3. Blutzuckerverhalten nach Verabreichung von Alkohol und Biguanid 46
4. Vergleich der beiden mittleren Alkoholkurven 47

VII. Zusammenfassung 48

VIII. Literaturverzeichnis 51

I. EINLEITUNG

Seit dem Jahre 1951 stieg der Pro-Kopf-Verbrauch an reinem Alkohol von 3,84 l auf 12,22 l im Jahre 1973 (13). Damit liegt die Bundesrepublik Deutschland im internationalen Vergleich nach den Weinländern Frankreich und Italien zusammen mit der Schweiz auf dem dritten Platz (90). Gleichzeitig haben zunehmender Wohlstand, ständige Überernährung und mangelnde körperliche Aktivität die Lebensweise breiter Bevölkerungsschichten derart verändert, daß vor allem der Typ des übergewichtigen Erwachsenendiabetes ein riesiges Ausmaß erfahren hat (62). Weiterhin führte auch eine verlängerte Lebenserwartung und negative Eugenik zu einer starken Zunahme der Diabetesmorbidität (84).

Alkohol enthält über 7 Kalorien pro Gramm und trägt in nicht unerheblichem Ausmaß zur Entstehung von Übergewicht bei (104). Bei der Therapie der übergewichtigen Erwachsenendiabetiker wurde die Indikation für die Biguanid-Therapie noch im Jahr 1977 recht großzügig beurteilt (12, 24, 62, 84, 86). Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol und oralen Antidiabetika, besonders auch vom Typ der Biguanide, dürfte damals recht häufig anzutreffen gewesen sein. Weitere Anwendungsgebiete für die Biquanide waren die Hyperlipämie allgemeiner Genese und die Fettsucht (50). Seit die Biguanid-Laktatazidose als äußerst bedrohliche Nebenwirkung erkannt ist (35), hat das Antidiabetikum Biguanid weltweit seine Bedeutung eingebüßt.

Von einem hypoglykämisierenden Effekt des Alkohols unter bestimmten Bedingungen wird in der Literatur berichtet (6, 34, 44, 45, 47, 74, 76). Über mögliche Wirkungen der Biguanide auf den Alkoholmetabolismus berichtet ein Autor (26).

Vorliegende Arbeit soll den Blutglukose- und Blutalkoholspiegel bei Verabfolgung von Biguanid und Alkohol bestimmen und mögliche Wechselwirkungen am stoffwechselgesunden menschlichen Organismus aufzeigen. Der Alkohol wurde dabei, fränkischer Trinkgewohnheit entsprechend, in Form von Wein gegeben.

II. LITERATURÜBERBLICK

Seit 1923 HETENYI erstmals mögliche Zusammenhänge zwischen Alkoholabbau und Veränderungen des Blutzuckerspiegels veröffentlichte, finden sich im Schrifttum widersprechende Mitteilungen hinsichtlich der Wirkung des Alkohols auf die Homöostase des Blutzuckerspiegels (6, 32, 46, 51, 64, 67, 73, 78, 79, 100, 103). Es wird sowohl von leichtem Blutzuckeranstieg als auch von signifikantem Abfall nach Alkoholgenuß berichtet.

In den vergangenen Jahren fand die alkoholinduzierte Hypoglykämie besondere Beachtung (3, 4, 19, 23, 25, 34, 42, 43, 44, 45, 60, 69, 75, 76, 98). Bei Erwachsenen wird die Letalität dieser bedrohlichen Erscheinungen mit 11 %, bei Kindern mit 25 % angegeben (75, 76).

In einigen Fällen (19, 98) wurde die Hypoglykämie Solex, einem alkoholhaltigen Lösungsmittel, zugeschrieben. Cummins (25) vermutete 1961 jedoch im Äthanol selbst den pathogenetischen Hauptfaktor; diese Ansicht wurde später von BOTTURA et al. (76) als gesichert erkannt.

Seither haben sich viele Studien mit der Aufklärung dieses Phänomens beschäftigt. Aus den Arbeiten geht hervor, daß eine alkoholbedingte Hypoglykämie nur im Hungerzustand, also bei entleertem Leberglykogen, auftreten kann (28, 34, 43, 44, 45).

Hypoglykämische Blutzuckerwerte sind bei Gesunden erst nach langdauerndem Fasten und fortdauernder Alkoholzufuhr zu beobachten (43). Andererseits ist eine Reihe von Beobachtungen beschrieben, denen zufolge Alkoholzufuhr auch ohne vorhergehendes Fasten einen, wenn auch mäßigen, Blutzuckerabfall herbeiführen kann (14, 15, 16, 59, 65, 100).
Mehrere Autoren berichten auch über einen Anstieg des Blutzuckers nach Gabe von Alkohol (6, 15, 37, 67). Das Verhalten des Blutzuckerspiegels ist Ausdruck vielschichtiger Wechselwirkungen zwischen zugeführtem Alkohol und Organismus (73). So verwundert es nicht, wenn unter verschiedenen Versuchsbedingungen mannigfaltige Einwirkungen des Alkohols auf den Blutzuckerspiegel beobachtet werden (6): Menge des verabfolgten Alkohols (15), Zeitraum der Äthanolzufuhr, Art der Verabreichung (45, 46) sowie der Ernährungszustand (3, 6, 46, 73) bestimmen die Antwort des Organismus mit.

Setzt man die potentielle hypoglykämisierende Wirkung von Äthylalkohol mit der Wirkung oraler Antidiabetika in Beziehung, so interessiert die Frage, ob Alkohol etwa den Effekt blutzuckersenkender Substanzen zu verstärken vermag. Es sind zwar viele Arbeiten zum Thema Alkohol und Sulfonylharnstoffpräparate veröffentlicht worden, aber nur wenige über Wechselwirkungen von Äthylalkohol und oralen Antidiabetika vom Typ der Biguanide (17, 53, 56): 1966 weist Heintz (53) unter Bezug auf Lisboa et al. auf Abneigung gegen Alkohol bei Patienten hin, die unter Biguanidbehandlung standen. Dieser "curious side-effect" (31) war begleitet von Metallgeschmack. Die Literatur berichtet über den Fall einer Patientin, die nach Genuß von Alkohol und der Einnahme einer größeren Anzahl Phenformin-Kapseln in suicidaler Absicht in einen hypoglykämischen Zustand geriet (27). Boshell et al. (17) berichteten im Jahr 1968, daß eine durch Alkohol induzierte Hypoglykämie durch Phenformin verstärkt wird. Vor einer Alkohol-

einnahme bei biguanid-behandelten Patienten warnen Johnson und Waterhouse (56) wegen der Gefahr einer Hyperlactatämie, da bekannt ist, daß im Zusammenhang mit einer Biguanidmedikation eine Lactacidose auftreten kann (26, 49, 97, 102). Ein alkoholinduzierter Lactatanstieg ist ebenfalls bekannt (26).

Nur wenige Arbeiten beschäftigen sich mit dem Einfluß von Wein auf die Stabilität des Blutglukosespiegels (59, 70, 85, 89, 101). So wird von einem leichten Glukoseabfall wie auch bei einigen Patienten von einem leichten Anstieg der Blutglukose nach Gabe von Wein berichtet. Lolli et al. fanden, daß Wein den Blutzuckerspiegel von Diabetikern nicht hebt. Es finden sich Untersuchungen, die Wein hinsichtlich der Auswirkungen auf den menschlichen Organismus nicht mit einer gleichprozentigen Alkohol-Wasser-Lösung gleichsetzen lassen (85). Murdock fand, daß Alkohol, zugeführt in Form von Wein, langsamer absorbiert wird.
Die durch Alkohol verursachte Blutzuckersenkung (14, 15, 16, 59, 65, 100) kann möglicherweise durch den Zuckeranteil des Weines verdeckt werden (70). Im Vergleich der Wirkungen von Alkohol auf den Organismus - in Form von Wein und als in aqua dest. verdünntem reinen Alkohol gegeben - läßt sich sagen, daß der Blutalkoholspiegel und die Größe des Äthanolmetabolismus bei Gabe von Wein besser vorhersagbar sind (85). Dieser Sachverhalt wird als Ergebnis der Pufferfunktion der verschiedenen Weinanteile gedeutet (71).
Die eingesehene Literatur läßt zusammenfassend folgende Aussagen zu:
Alkohol führt in Abhängigkeit von den Versuchsbedingungen zu einer Erhöhung oder Senkung des Blutglukosespiegels. Der Äthanolmetabolismus verläuft zeitlich unterschiedlich nach Zufuhr von Wein und im Wasser gelöstem Alkohol.

In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb der Versuch unternom-

men, an einer Gruppe stoffwechselgesunder Probanden die Auswirkungen von Alkohol (Wein), einem Biguanidpräparat und der Kombination von Äthanol und dem oralen Antidiabetikum auf die Regelung der Blutglukose und die Höhe des Blutalkoholspiegels zu studieren.

III. PROBANDEN UND METHODIK

Als Versuchspersonen stellten sich 2 Frauen und 8 Männer im Alter zwischen 21 und 29 Jahren zur Verfügung (Mittelwert: 23,8 Jahre). Das Körpergewicht streute von 43 bis 80 kg (Mittelwert: 69,6 kg). Vorversuche hatten keinen Hinweis auf eine diabetische Stoffwechsellage erbracht.
Um die Einflußnahme von Biguanid und Alkohol auf den Blutzuckerspiegel unter Nüchternbedingungen sinnvoll deuten zu können, wurde eine dreiteilige Form der Versuchsanordnung gewählt. Auf diese Weise ist auch eine Veränderung der Blutzuckerhomöostase durch die gleichzeitige Verabfolgung von Biguanid und Alkohol (Wein) interpretierbar.
Die 10 Probanden erhielten an drei in wöchentlichem Abstand festgesetzten Tagen morgens nach 12stündiger Nahrungskarenz:

1) 200 mg 1 Butyl-biguanid-HCl
2) durchschnittlich 1 g Alkohol/kg Körpergewicht
   in Form eines zuckerarmen fränkischen Qualitätsweines
3) die gleiche Menge Wein kombiniert mit den angegebenen
   200 mg Buformin

Der Versuchsablauf zeigte im einzelnen folgendes Vorgehen: Nachdem jeder Versuchsperson zu Beginn eine Blutprobe zur Erfassung des Nüchternblutzuckers entnommen war, erhielten die Probanden Biguanid, Wein oder beides zusammen. Der herbe Frankenwein (Zusammensetzung siehe Tab. 1) wurde auf 4 glei-

che Einzelportionen aufgeteilt und jeweils innerhalb 30 Minuten ausgetrunken. Die Gesamttrinkdauer betrug folglich 2 Stunden. Zur Bestimmung des Blutglukose- und des Blutalkoholspiegels wurden in halbstündlichen Intervallen Blutproben entnommen. Gemäß der rechtsmedizinischen Vorschrift, bei Blutentnahme zur Alkoholbestimmung nicht mit Alkohol zu desinfizieren (93), wurde bei der Punktion der Vena cubitalis auf eine vorherige Desinfektion der Einstichstelle verzichtet. Eine Verstopfung der Hohlnadel durch geronnenes Blut wurde mittels einer heparinisierten Dauerkanüle verhindert. Obwohl Spuren von Heparin die Bestimmung von Blutglukose und Blutalkohol nicht verfälschen (54), wurden die ersten ml Blut bei jeder Entnahme verworfen.

Thüngersheimer Ravensburg, Perle,
Qualitätswein
Jahrgang 1973

Analytische Werte:

Alkohol	81,0	g/l
Gesamtextrakt (indir.)	71,0	g/l
Zuckerfreier Extrakt	10,2	g/l
Gesamte reduzierende Stoffe (als Invertzucker)	9,2	g/l
Vergärbare Zucker	8,2	g/l
Alkohol-Restzuckerverhältnis	9,9 : 1	
Gesamtsäure	4,6	g/l
Freie schweflige Säure	49	mg/l
Gesamte schweflige Säure	147	mg/l

Tab. 1: Zusammensetzung des verabfolgten Weines.
Analyse aus der Bayerischen Landesanstalt
für Wein-, Obst- und Gartenbau, Würzburg
Abteilung Weinchemie

Die Blutproben wurden in nummerierten Zentrifugenröhrchen gesammelt. Um keinen Alkohol zu verlieren (85), verschlossen wir die Gläschen luftdicht mit Parafilm. Innerhalb der folgenden 30 Minuten wurde das gewonnene Blut jeweils zentrifugiert und der Überstand in verschlossenen Reagenzgläsern kühl gestellt. Alle Analysen wurden noch am gleichen Tag erstellt (88).

Die Bestimmung der Blutalkohols nahmen wir mittels des ADH-(Alkoholdehydrogenase-) Verfahrens vor (21, 93): Äthylalkohol wird in einem gepufferten Milieu durch NAD mit Hilfe des Enzyms Alkoholdehydrogenase zum Acetaldehy oxidiert. Ein vollständiger Umsatz des Äthanols wird durch Zusatz von Semicarbazid als Abfangmittel für Acetaldehyd erreicht. Hierdurch wird die an sich reversible Reaktion in eine Richtung gelenkt. Die während der Reaktion gebildete NADH-Menge ist äquivalent der Äthanol-Menge. Das gebildete NADH weist im Ultraviolettbereich eine intensive Absorptionsbande (Maximum bei 340 nm) auf, die Menge an NADH wird deshalb photometrisch erfaßt.
Anhand einer Eichkurve läßt sich aus der Intensität der Lichtabsorption die Blutalkoholkonzentration ermitteln.

Die Bestimmung von Glukose im Blut erfolgte nach der GOD-(Glukoseoxydase-)Methode (91, 92).
Systematische Fehler versuchten wir durch Doppelbestimmung aller Proben zu vermeiden.
Bei den Probanden strebten wir eine Blutalkoholkonzentration von ungefähr 1 0/00 an. Dieser Sollwert wurde durch Zufuhr von 1 g reinen Alkohol pro kg Körpergewicht erreicht. Die im Körper befindliche Alkoholmenge kann mit Hilfe einer von Widmark entwickelten Formel berechnet werden: $A=c \cdot p \cdot r$ (93, 2).
In dieser Gleichung stellt A die zur Erreichung eines bestimmten Blutspiegels benötigte Alkoholmenge dar, c die gewünschte Alkohol-

konzentration in 0/00, p das Körpergewicht der Versuchsperson in kg. Der sog. Verteilungsfaktor r drückt das Verhältnis der Alkoholkonzentration im Gesamtkörper zu der im Blut aus.

Der unterschiedliche Wassergehalt der Körpergewebe und -flüssigkeiten muß bei der Berechnung beachtet werden. Der Durchschnittswassergehalt des Körpers beträgt im Vergleich zu dem des Blutes beim Mann 70 %, bei der Frau wegen des höheren mittleren Fettgehaltes 60 %. Diese Werte erscheinen nun als Faktor r mit 0,7 bzw. 0,6 in der von Widmark angegebenen Formel. Faktor r = 0,6 ging zweimal in die Berechnung der zuzuführenden Alkoholmenge ein. Weiterhin fand bei der Berechnung der benötigten Alkoholmenge die Trinkdauer von 2 Stunden sowie die Tatsache Berücksichtigung, daß ein Maximum der BAK erst nach weiteren 30 min zu erwarten war und die stündliche Abbaurate von Alkohol bei durchschnittlich 0,16 0/00 liegt. Schließlich schenkten wir dem sog. Resorptionsdefizit von ca. 15 % Beachtung; dieser Ausdruck bezeichnet den Sachverhalt, daß ein Teil des aufgenommenen Alkohols nicht im Blut erscheint.

Proband	Körpergew. in kg	Getrunkener Wein in ml	Zugeführte Alkoholmenge in g	Alkohol/ kg Körper-gewicht
M.N.	68	840	68,04	1,00
S.F.	78	962	77,92	0,998
B.P.	75	926	75,00	1,00
N.U.	43	520	42,12	0,979
R.K-H.	80	1000	81	1,0125
R.L.	80	1000	81	1,0125
W.B.	55	660	53,46	0,972
D.H.	75	926	75,00	1,00
B.E.	80	1000	81	1,012
K.H-D.	62	765	61,96	0,999

Tab. 2: Körpergewicht des Probanden, applizierte Menge absoluten Alkohols in g, und die sich daraus ergebende Alkoholmenge/kg Körpergewicht

IV. ERGEBNISSE

1. BLUTZUCKER UND BLUTALKOHOLKURVEN DER EINZELNEN PROBANDEN

Proband Nr. 1: M.N.

Alter: 24 Jahre

Gewicht: 68 kg

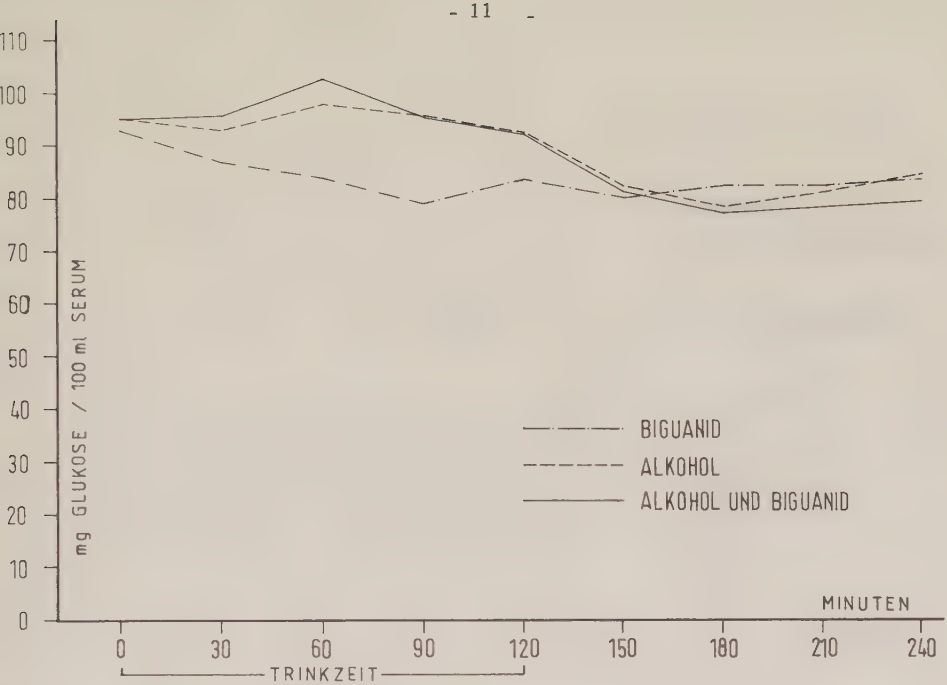
Trinkmenge: 840 ml Wein = 68,04 g Alkohol

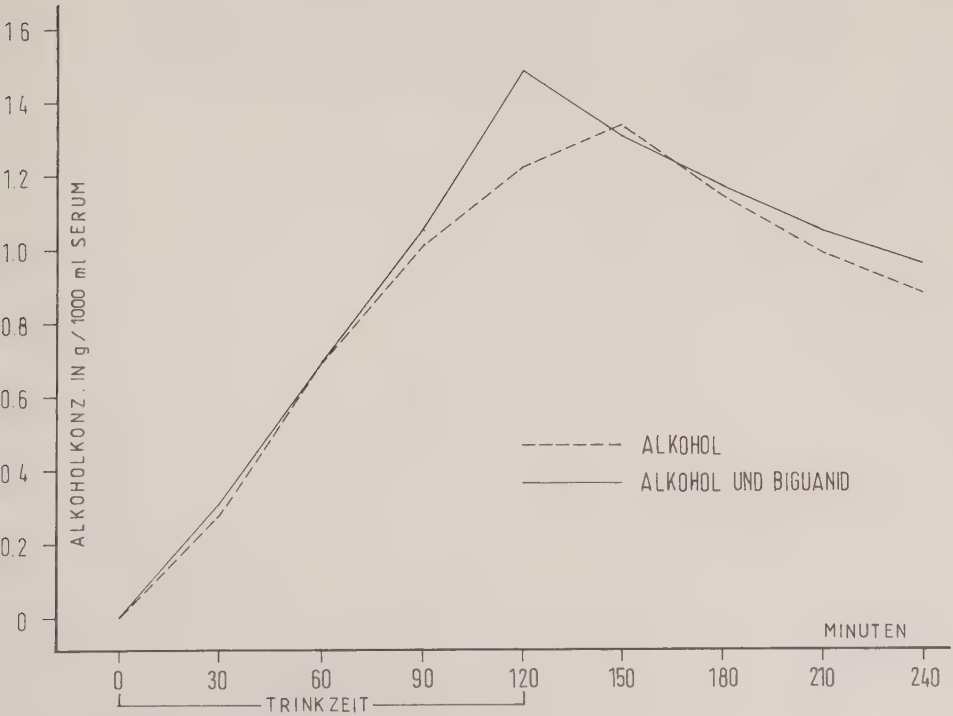
I. Blutzucker (mg/100 ml):

Zeit (min)	0	30	60	90	120	150	180	210	240
unter Biguanid	93	87	84	79	84	81	83	83	84
" Alkohol	95	93	98	96	93	83	79	82	85
" Alkohol+ Biguanid	95	96	103	96	93	82	78	79	80

II. Blutalkohol (g/1000 ml):

Zeit (min)	0	30	60	90	120	150	180	210	240
unter Alkohol	-	0,28	0,69	1,01	1,22	1,34	1,14	0,99	0,87
" Alkohol + Biguanid	-	0,31	0,69	1,05	1,49	1,31	1,17	1,05	0,96


110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
mg GLUKOSE / 100 ml SERUM
BIGUANID
ALKOHOL
ALKOHOL UND BIGUANID
MINUTEN
0
30
60
90
120
150
180
210
240
TRINKZEIT


1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0
ALKOHOLKONZ. IN g / 1000 ml SERUM
ALKOHOL
ALKOHOL UND BIGUANID
MINUTEN
0
30
60
90
120
150
180
210
240
TRINKZEIT

Proband Nr. 2: S.F.

Alter: 21 Jahre

Gewicht: 78 kg

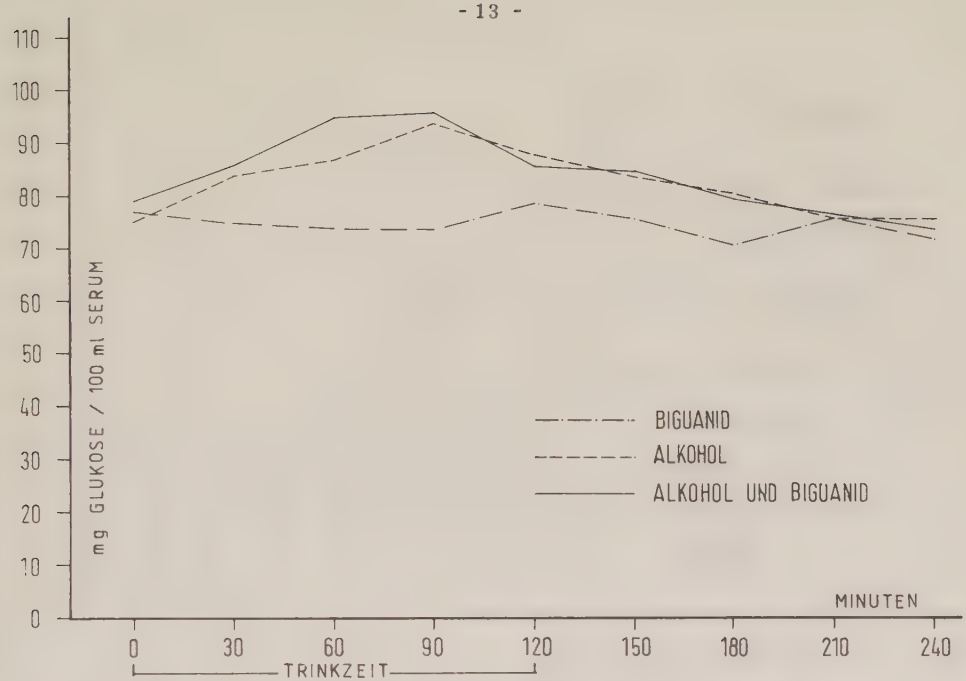
Trinkmenge: 962 ml Wein = 77,92 g Alkohol

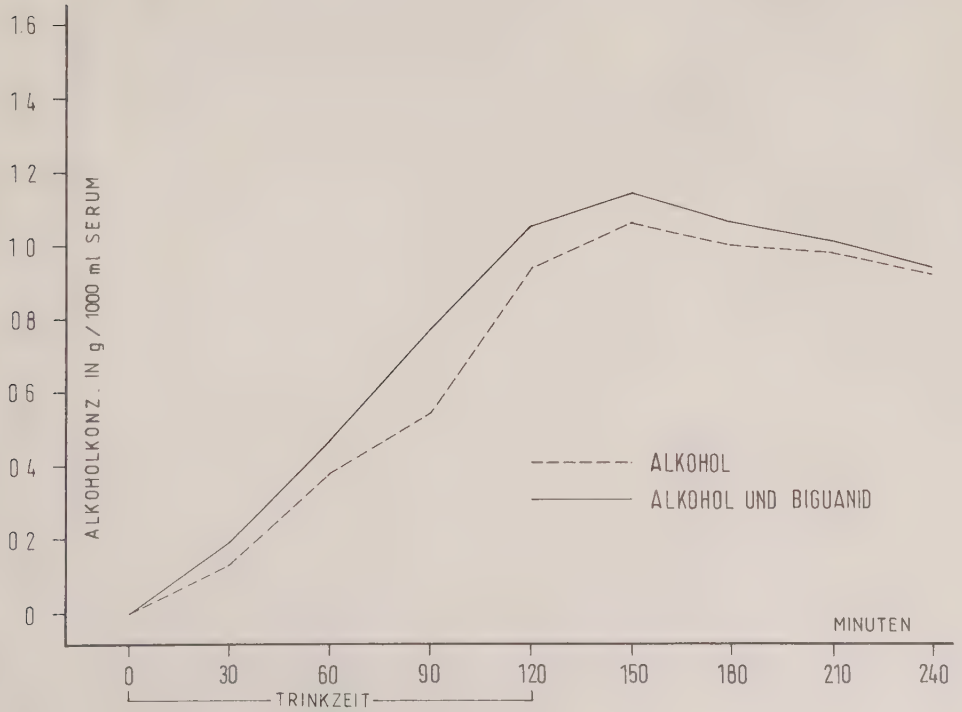
I. Blutzucker (mg/100 ml):

Zeit (min)	0	30	60	90	120	150	180	210	240
unter Biguanid	77	75	74	74	79	76	71	76	72
" Alkohol	75	84	87	94	88	84	81	76	76
" Alkohol+ Biguanid	79	86	95	96	86	85	80	77	74

II. Blutalkohol (g/1000 ml):

Zeit (min)	0	30	60	90	120	150	180	210	240
unter Alkohol	-	0,13	0,38	0,54	0,94	1,06	1,00	0,98	0,92
" Alkohol+ Biguanid	-	0,19	0,47	0,77	1,05	1,14	1,06	1,01	0,94


110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
mg GLUKOSE / 100 ml SERUM
BIGUANID
ALKOHOL
ALKOHOL UND BIGUANID
MINUTEN
0
30
60
90
120
150
180
210
240
TRINKZEIT


1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0
ALKOHOLKONZ. IN g/ 1000 ml SERUM
ALKOHOL
ALKOHOL UND BIGUANID
MINUTEN
0
30
60
90
120
150
180
210
240
TRINKZEIT

Proband Nr. 3: B.P.

Alter: 24 Jahre

Gewicht: 75 kg

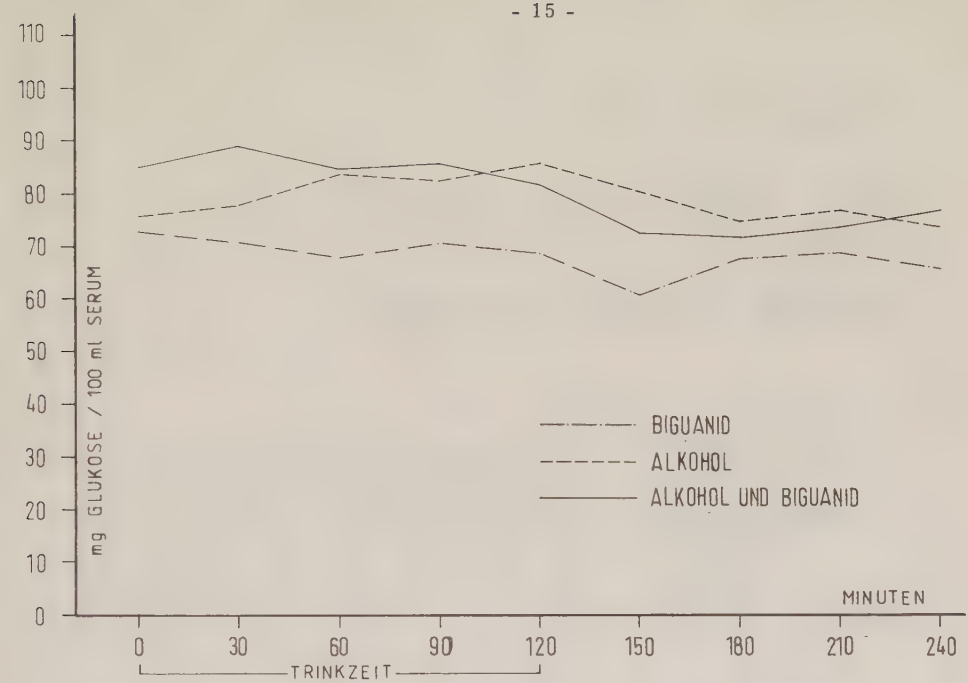
Trinkmenge: 926 ml Wein = 75,00 g Alkohol

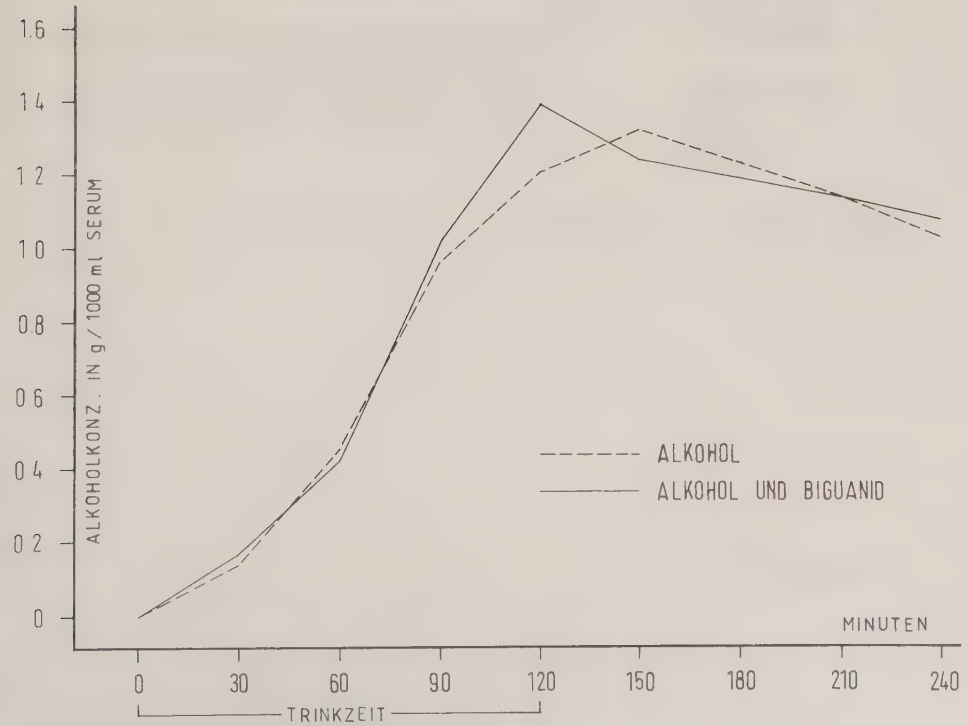
I. Blutzucker (mg/100 ml):

Zeit (min)	0	30	60	90	120	150	180	210	240
unter Biguanid	73	71	68	71	69	61	68	69	66
" Alkohol	76	78	84	83	86	81	75	77	74
" Alkohol+ Biguanid	85	89	85	86	82	73	72	74	77

II. Blutalkohol (g/1000 ml):

Zeit (min)	0	30	60	90	120	150	180	210	240
unter Alkohol	- 0,14	0,45	0,96	1,21	1,32	1,23	1,14	1,03	
" Alkohol+ Biguanid	- 0,17	0,42	1,02	1,39	1,24	1,19	1,14	1,08	


110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
mg GLUKOSE / 100 ml SERUM
BIGUANID
ALKOHOL
ALKOHOL UND BIGUANID
MINUTEN
0
30
60
90
120
150
180
210
240
TRINKZEIT


1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0
ALKOHOLKONZ. IN g/ 1000 ml SERUM
ALKOHOL
ALKOHOL UND BIGUANID
MINUTEN
0
30
60
90
120
150
180
210
240
TRINKZEIT

Proband Nr. 4: N.U.

Alter: 22 Jahre

Gewicht: 43 kg

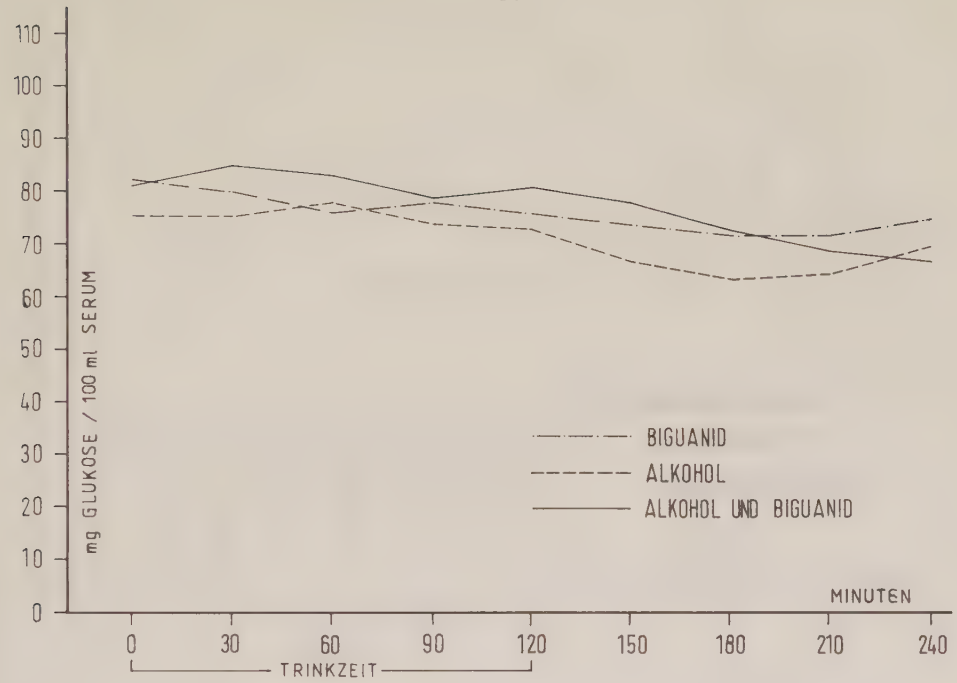
Trinkmenge: 520 ml Wein = 42,12 g Alkohol

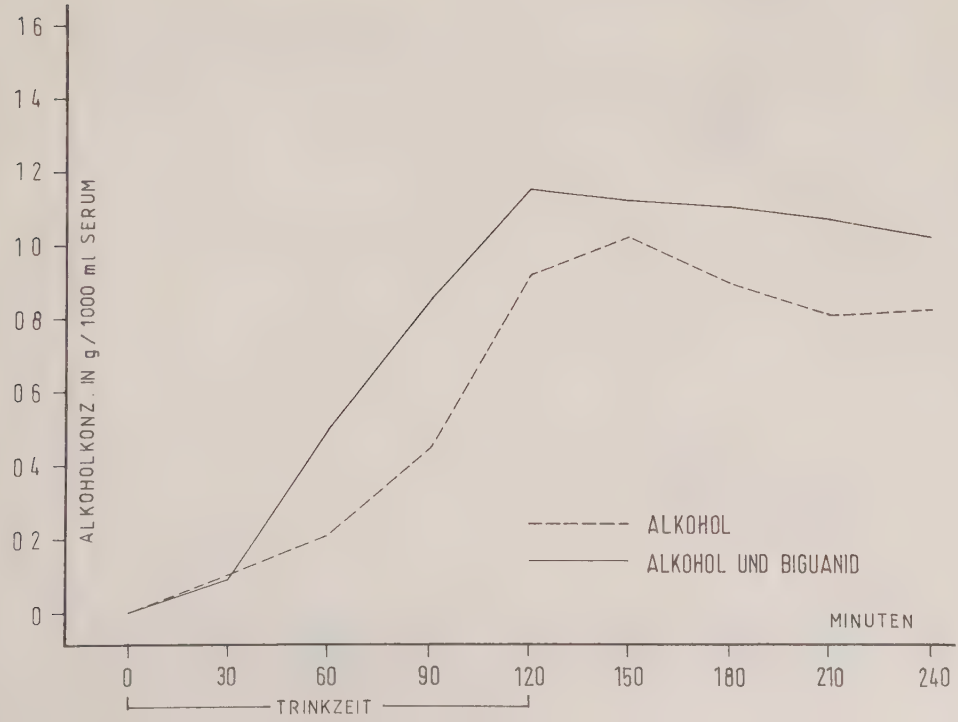
I. Blutzucker (mg/100 ml):

Zeit (min)	0	30	60	90	120	150	180	210	240
unter Biguanid	82	80	76	78	76	74	72	72	75
" Alkohol	75	75	78	74	73	67	64	65	70
" Alkohol+	81	85	83	79	81	78	73	69	67

II. Blutalkohol (g/1000 ml):

Zeit (min)	0	30	60	90	120	150	180	210	240
unter Alkohol	-	0,10	0,21	0,45	0,92	1,02	0,89	0,81	0,82
" Alkohol+ Biguanid	-	0,09	0,50	0,85	1,15	1,12	1,10	1,07	1,02


110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
mg GLUKOSE / 100 ml SERUM
BIGUANID
ALKOHOL
ALKOHOL UND BIGUANID
MINUTEN
0
30
60
90
120
150
180
210
240
TRINKZEIT


1 6
1 4
1 2
1 0
0 8
0 6
0 4
0 2
0
ALKOHOLKONZ. IN g / 1000 ml SERUM
ALKOHOL
ALKOHOL UND BIGUANID
MINUTEN
0
30
60
90
120
150
180
210
240
TRINKZEIT

Proband Nr. 5: R.K.-H.

Alter: 25 Jahre

Gewicht: 80 kg

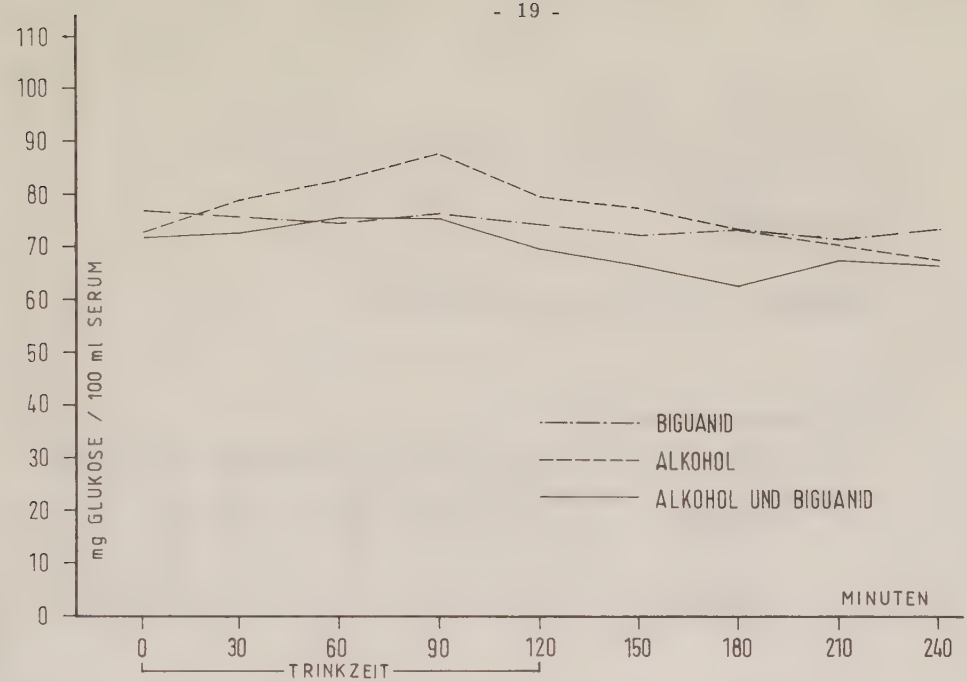
Trinkmenge: 1000 ml Wein = 81,00 g Alkohol

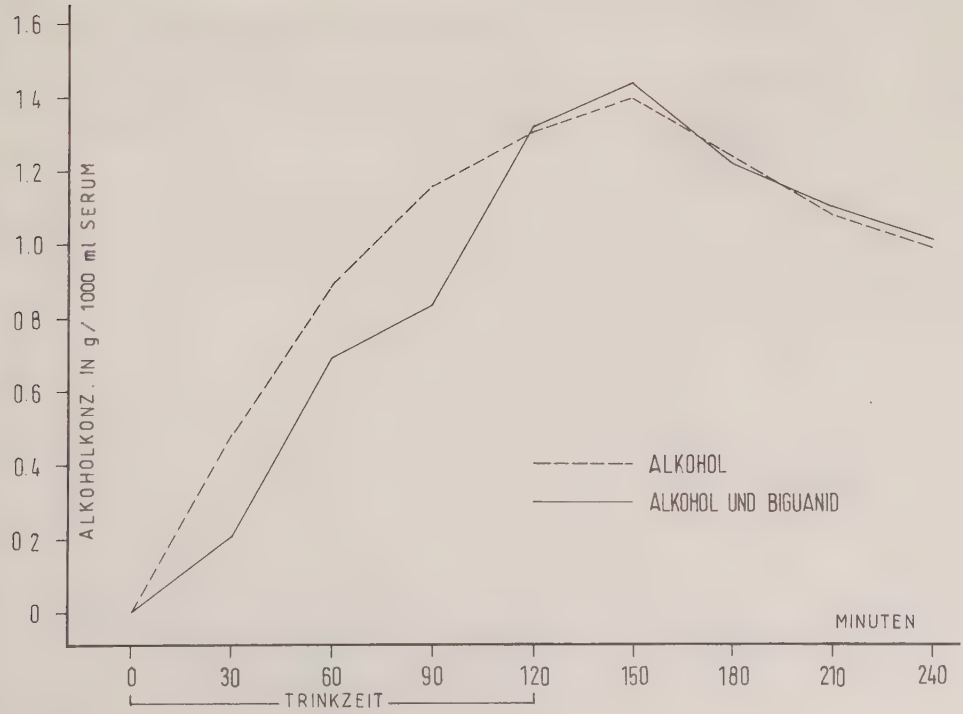
I. Blutzucker (mg/100 ml):

Zeit (min)	0	30	60	90	120	150	180	210	240
unter Biguanid	77	76	75	77	75	73	74	72	74
" Alkohol	73	79	83	88	80	78	74	71	68
" Alkohol+ Biguanid	72	73	76	76	70	67	63	68	67

II. Blutalkohol (g/1000 ml):

Zeit (min)	0	30	60	90	120	150	180	210	240
unter Alkohol	- 0,48	0,89	1,16	1,31	1,40	1,24	1,08	0,99	
" Alkohol+ Biguanid	- 0,21	0,69	0,84	1,32	1,44	1,22	1,10	1,01	


110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
mg GLUKOSE / 100 ml SERUM
BIGUANID
ALKOHOL
ALKOHOL UND BIGUANID
MINUTEN
0
30
60
90
120
150
180
210
240
TRINKZEIT


1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0
ALKOHOLKONZ. IN g/ 1000 ml SERUM
ALKOHOL
ALKOHOL UND BIGUANID
MINUTEN
0
30
60
90
120
150
180
210
240
TRINKZEIT

Proband Nr. 6: R.L.

Alter: 24 Jahre

Gewicht: 80 kg

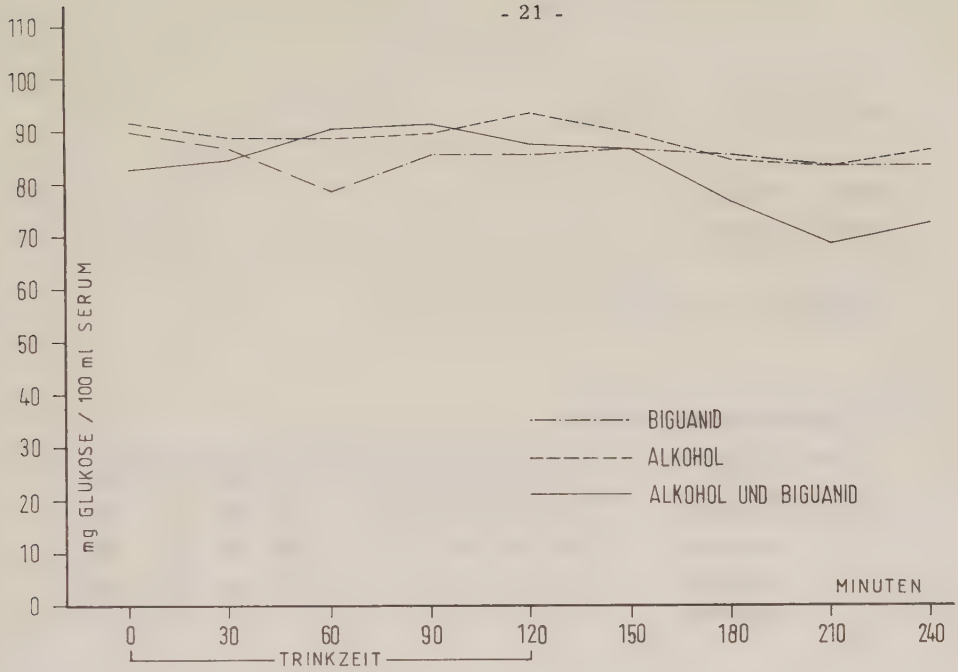
Trinkmenge: 1 000 ml Wein = 81,00 g Alkohol

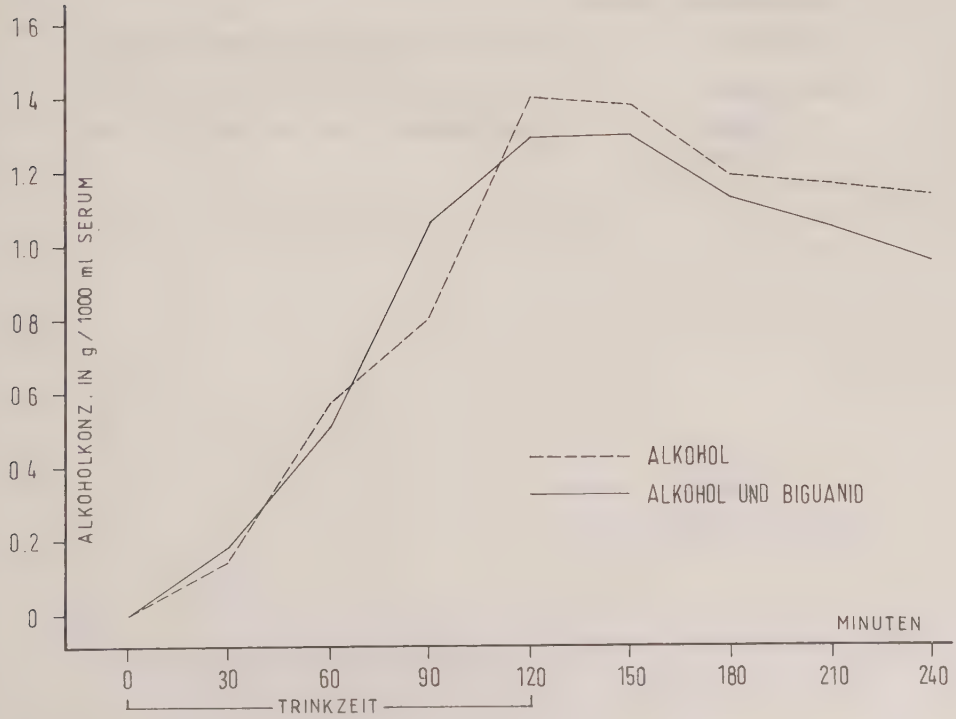
I. Blutzucker (mg/100 ml):

Zeit (min)	0	30	60	90	120	150	180	210	240
unter Biguanid	90	87	79	86	86	87	86	84	84
" Alkohol	92	89	89	90	94	90	85	84	87
" Alkohol+ Biguanid	83	85	91	92	88	87	77	69	73

II. Blutalkohol (g/1000 ml):

Zeit (min)	0	30	60	90	120	150	180	210	240
unter Alkohol	- 0,14	0,57	0,80	1,40	1,38	1,19	1,17	1,14	
" Alkohol+ Biguanid	- 0,18	0,51	1,07	1,29	1,30	1,13	1,05	0,96	


110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
mg GLUKOSE / 100 ml SERUM
BIGUANID
ALKOHOL
ALKOHOL UND BIGUANID
MINUTEN
0
30
60
90
120
150
180
210
240
TRINKZEIT


1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0
ALKOHOLKONZ. IN g / 1000 ml SERUM
ALKOHOL
ALKOHOL UND BIGUANID
MINUTEN
0
30
60
90
120
150
180
210
240
TRINKZEIT

Proband Nr. 7: W.B.

Alter: 29 Jahre

Gewicht: 55 kg

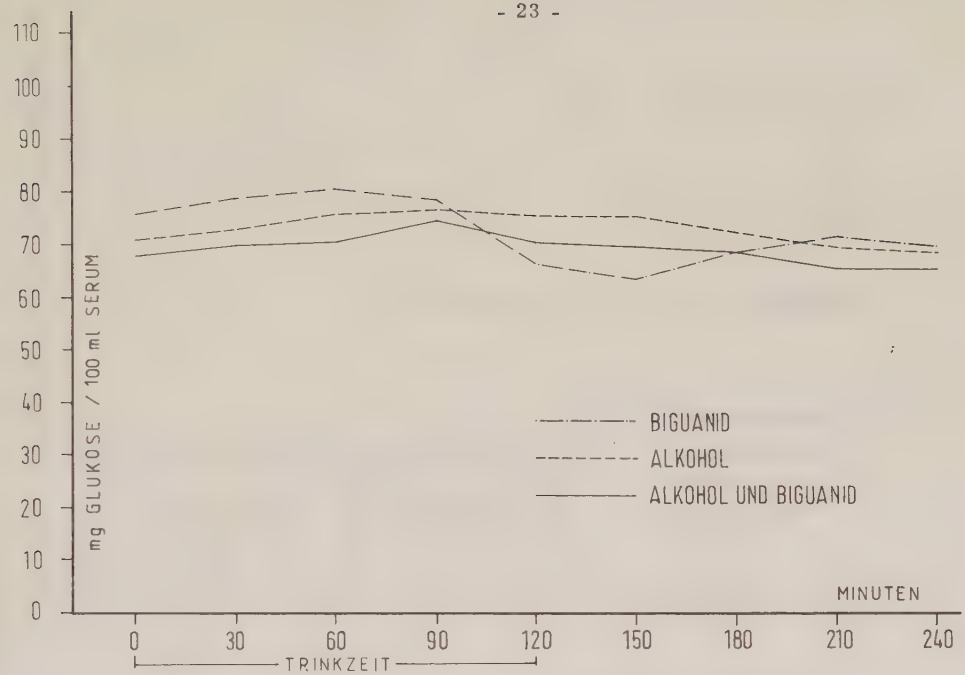
Trinkmenge: 660 ml Wein

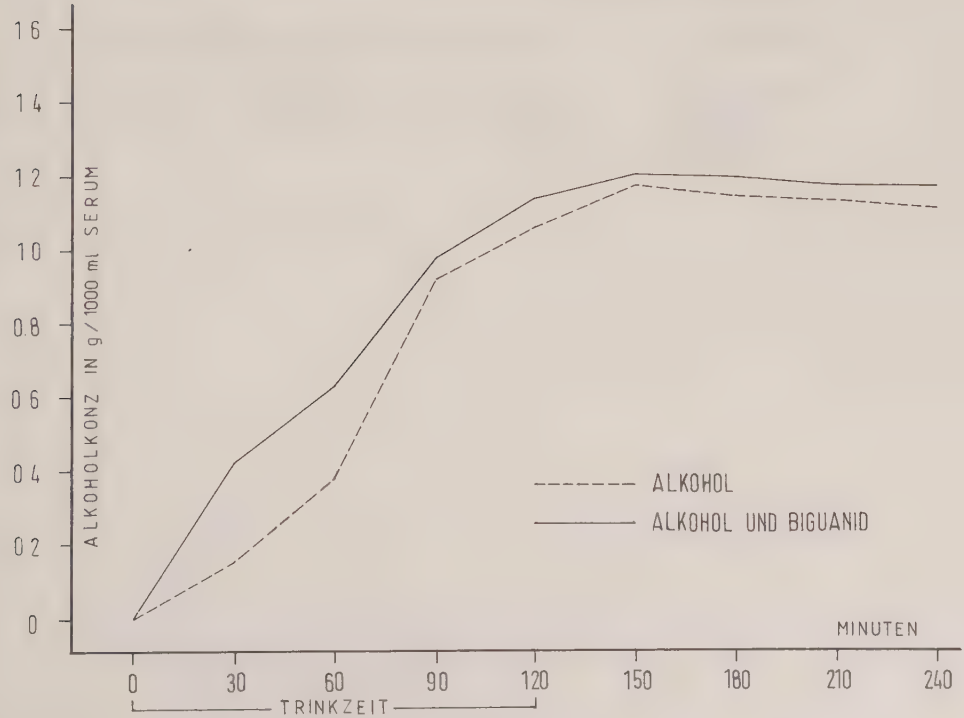
I. Blutzucker (mg/100 ml):

Zeit (min)	0	30	60	90	120	150	180	210	240
unter Biguanid	76	79	81	79	67	64	69	72	70
" Alkohol	71	73	76	77	76	76	73	70	69
" Alkohol+ Biguanid	68	70	71	75	71	70	69	66	66

II. Blutalkohol (g/1000 ml):

Zeit (min)	0	30	60	90	120	150	180	210	240
unter Alkohol	- 0,15	0,38	0,92	1,06	1,18	1,15	1,14	1,12	
" Alkohol+ Biguanid	- 0,42	0,63	0,98	1,14	1,21	1,20	1,18	1,18	


110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
mg GLUKOSE / 100 ml SERUM
BIGUANID
ALKOHOL
ALKOHOL UND BIGUANID
MINUTEN
0
30
60
90
120
150
180
210
240
TRINKZEIT


1 6
1 4
1 2
1 0
0 8
0 6
0 4
0 2
0
ALKOHOLKONZ IN g / 1000 ml SERUM
ALKOHOL
ALKOHOL UND BIGUANID
MINUTEN
0
30
60
90
120
150
180
210
240
TRINKZEIT

Proband Nr. 8: D.H.

Alter: 23 Jahre

Gewicht: 75 kg

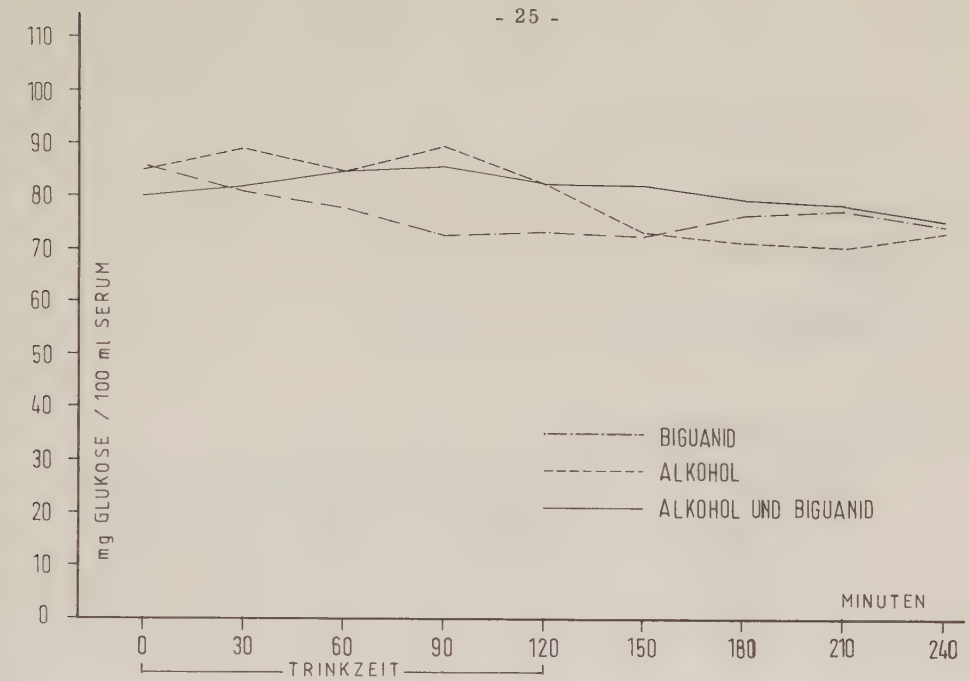
Trinkmenge: 926 ml Wein = 75,00 g Alkohol

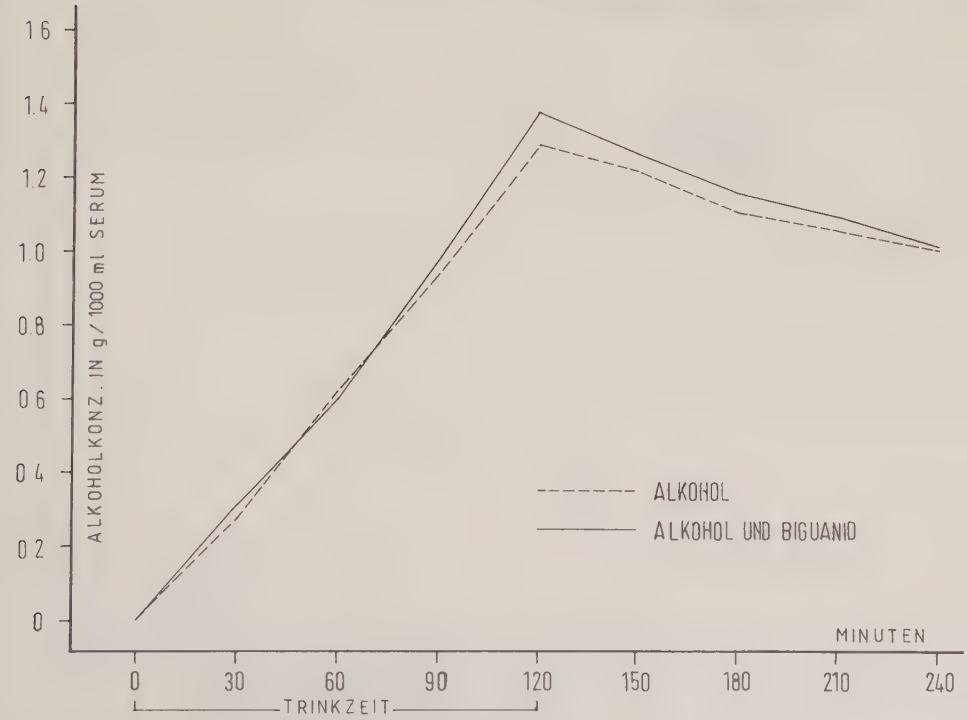
I. Blutzucker (mg/100 ml):

Zeit (min)	0	30	60	90	120	150	180	210	240
unter Biguanid	86	81	78	73	74	73	77	78	75
" Alkohol	85	89	85	90	83	74	72	71	74
" Alkohol+ Biguanid	80	82	85	86	83	83	80	79	76

II. Blutalkohol (g/1000 ml):

Zeit (min)	0	30	60	90	120	150	180	210	240
unter Alkohol	-	0,27	0,62	0,94	1,29	1,22	1,11	1,06	1,01
" Alkohol+ Biguanid	-	0,31	0,60	0,98	1,38	1,27	1,16	1,10	1,02


110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
mg GLUKOSE / 100 ml SERUM
BIGUANID
ALKOHOL
ALKOHOL UND BIGUANID
MINUTEN
0
30
60
90
120
150
180
210
240
TRINKZEIT


1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0
ALKOHOLKONZ. IN g/1000 ml SERUM
ALKOHOL
ALKOHOL UND BIGUANID
MINUTEN
0
30
60
90
120
150
180
210
240
TRINKZEIT

Proband Nr. 9: B.E.

Alter: 24 Jahre

Gewicht: 80 kg

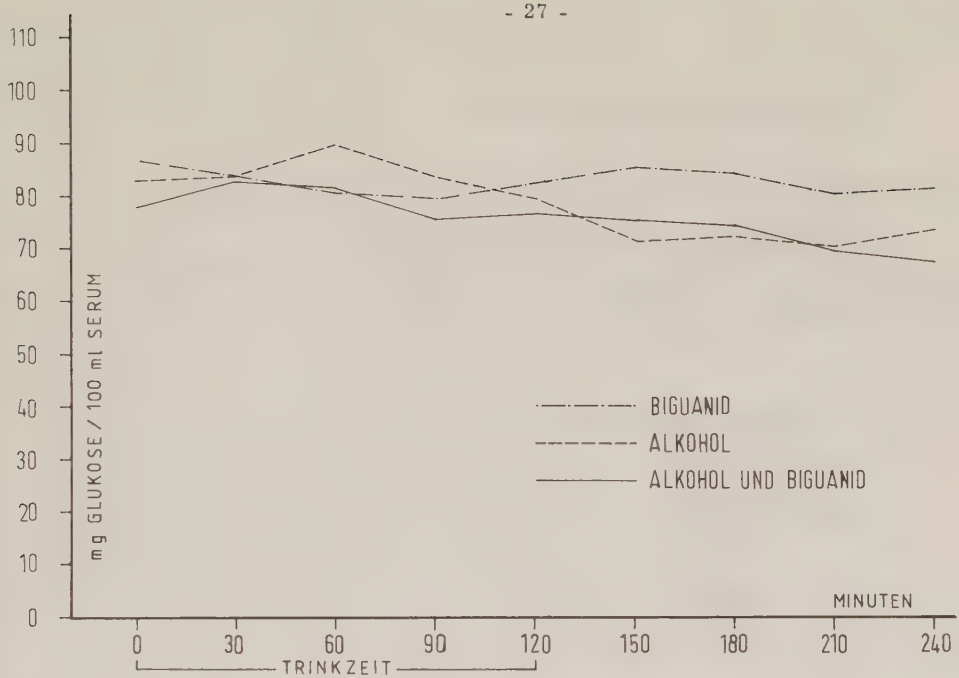
Trinkmenge: 1000 ml Wein = 81,00 g Alkohol

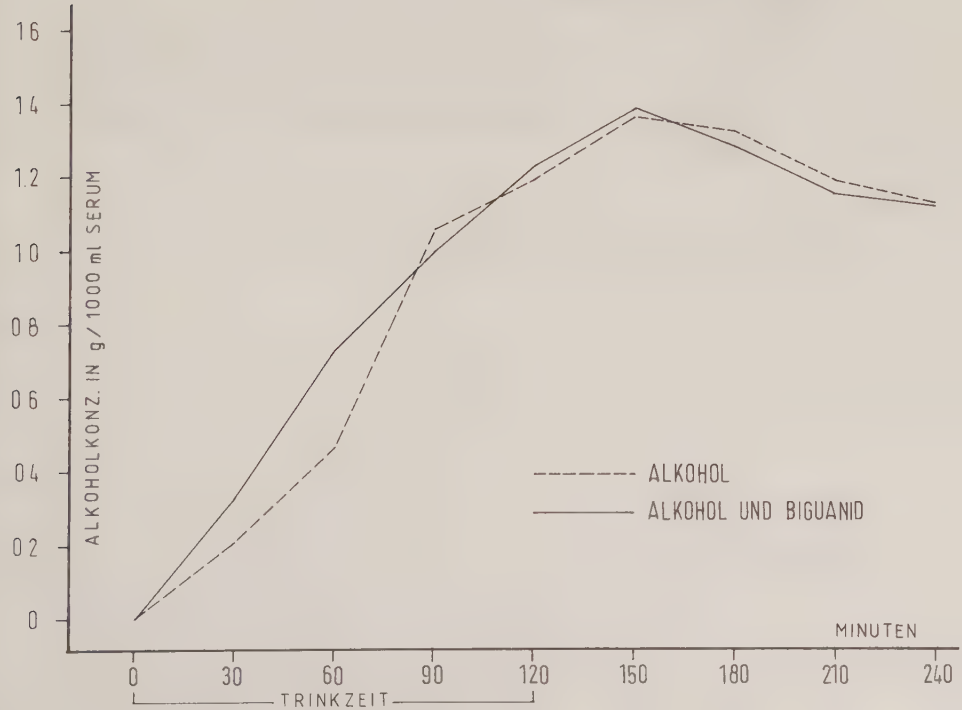
I. Blutzucker (mg/100 ml):

Zeit (min)	0	30	60	90	120	150	180	210	240
nnter Biguanid	87	84	81	80	83	86	85	81	82
" Alkohol	83	84	90	84	80	72	73	71	74
" Alkohol+ Biguanid	78	83	82	76	77	76	75	70	68

II. Blutalkohol (g/1000 ml):

Zeit (min)	0	30	60	90	120	150	180	210	240
unter Alkohol	- 0,21	0,46	1,06	1,19	1,37	1,33	1,19	1,13	
" Alkohol+ Biguanid	- 0,33	0,73	1,00	1,23	1,39	1,28	1,15	1,12	


110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
mg GLUKOSE / 100 ml SERUM
BIGUANID
ALKOHOL
ALKOHOL UND BIGUANID
MINUTEN
0
30
60
90
120
150
180
210
240
TRINKZEIT


16
14
12
10
0 8
0 6
0 4
0 2
0
ALKOHOLKONZ. IN g / 1000 ml SERUM
ALKOHOL
ALKOHOL UND BIGUANID
MINUTEN
0
30
60
90
120
150
180
210
240
TRINKZEIT

Proband Nr. 10: K.H.-D

Alter: 22 Jahre

Gewicht: 62 kg

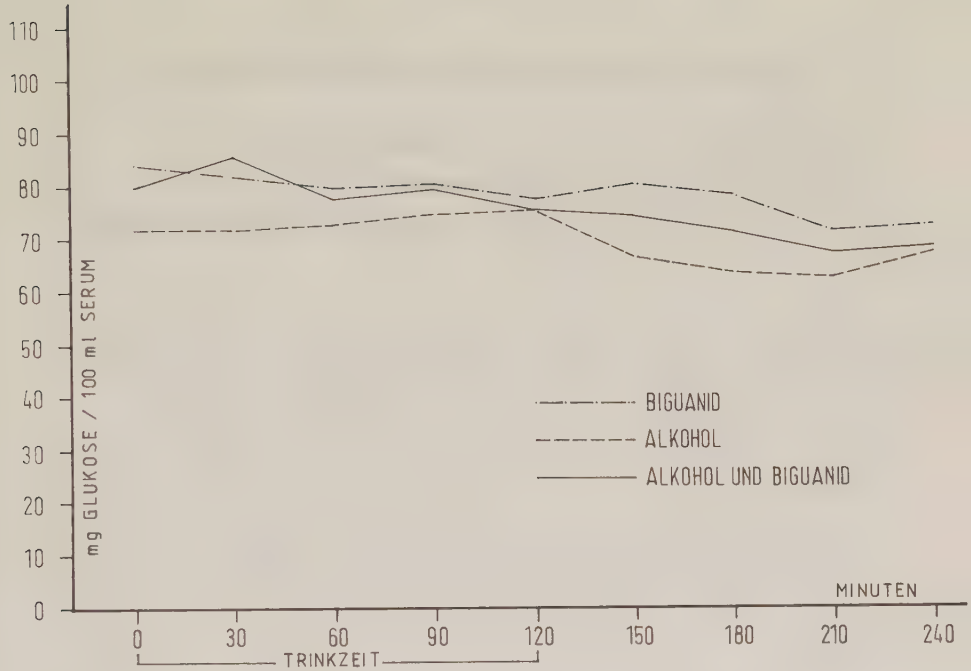
Trinkmenge: 765 ml Wein = 61,96 g Alkohol

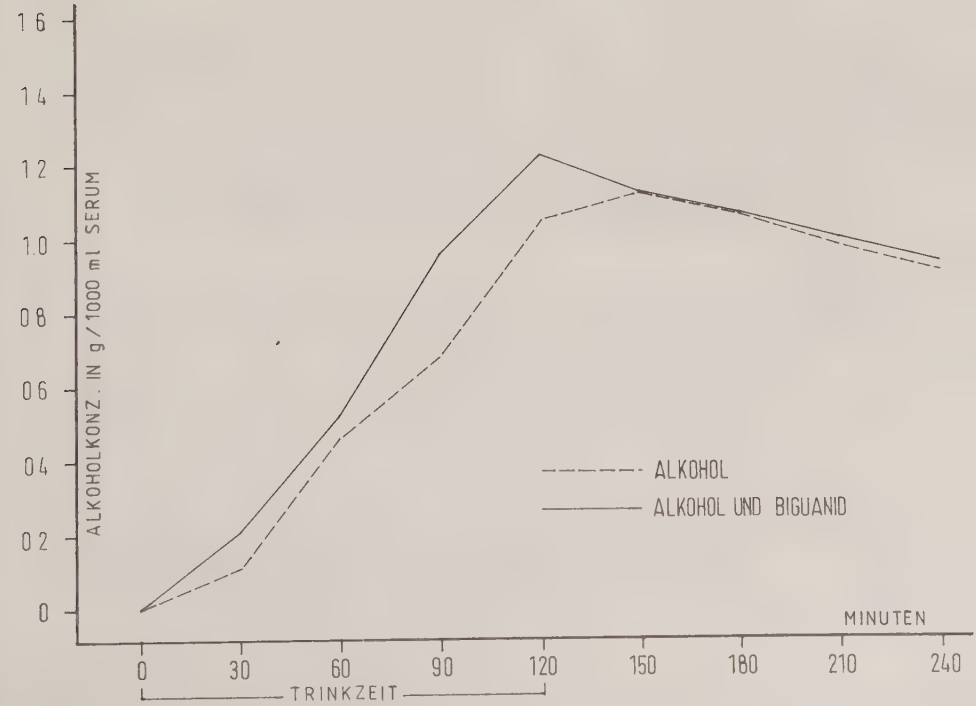
I. Blutzucker (mg/100 ml):

Zeit (min)	0	30	60	90	120	150	180	210	240
unter Biguanid	84	82	80	81	78	81	79	72	73
" Alkohol	72	72	73	75	76	67	64	63	68
" Alkohol+ Biguanid	80	86	78	80	76	75	72	68	69

II. Blutalkohol (g/1000 ml):

Zeit (min)	0	30	60	90	120	150	180	210	240
unter Alkohol	- 0,11	0,46	0,68	1,05	1,12	1,07	0,98	0,91	
" Alkohol+ Biguanid	- 0,21	0,52	0,96	1,22	1,12	1,07	1,00	0,94	


110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
mg GLUKOSE / 100 ml SERUM
BIGUANID
ALKOHOL
ALKOHOL UND BIGUANID
MINUTEN
0
30
60
90
120
150
180
210
240
TRINKZEIT


1 6
1 4
1 2
1.0
0 8
0 6
0 4
0 2
0
ALKOHOLKONZ. IN g / 1000 ml SERUM
ALKOHOL
ALKOHOL UND BIGUANID
MINUTEN
0
30
60
90
120
150
180
210
240
TRINKZEIT

2. VERLAUF DER BLUTZUCKERMITTELWERTSKURVEN

In den Tabellen 3 - 5 sind die Blutzuckerdurchschnittswerte, die Standardabweichungen und die mittleren Fehler bei 10 Probanden nach Gabe von Biguanid, Alkohol und Alkohol und Biguanid aufgeführt.

Zeit in min	0	30	60	90	120	150	180	210	240
$\bar{x}$	82,5	80,2	77,6	77,8	77,1	75,6	76,4	75,9	75,5
s	6,62	5,18	4,55	4,34	6,23	8,57	6,63	5,32	6,04
$s_{\bar{x}}$	2,10	1,63	1,43	1,37	1,96	2,70	2,10	1,68	1,91

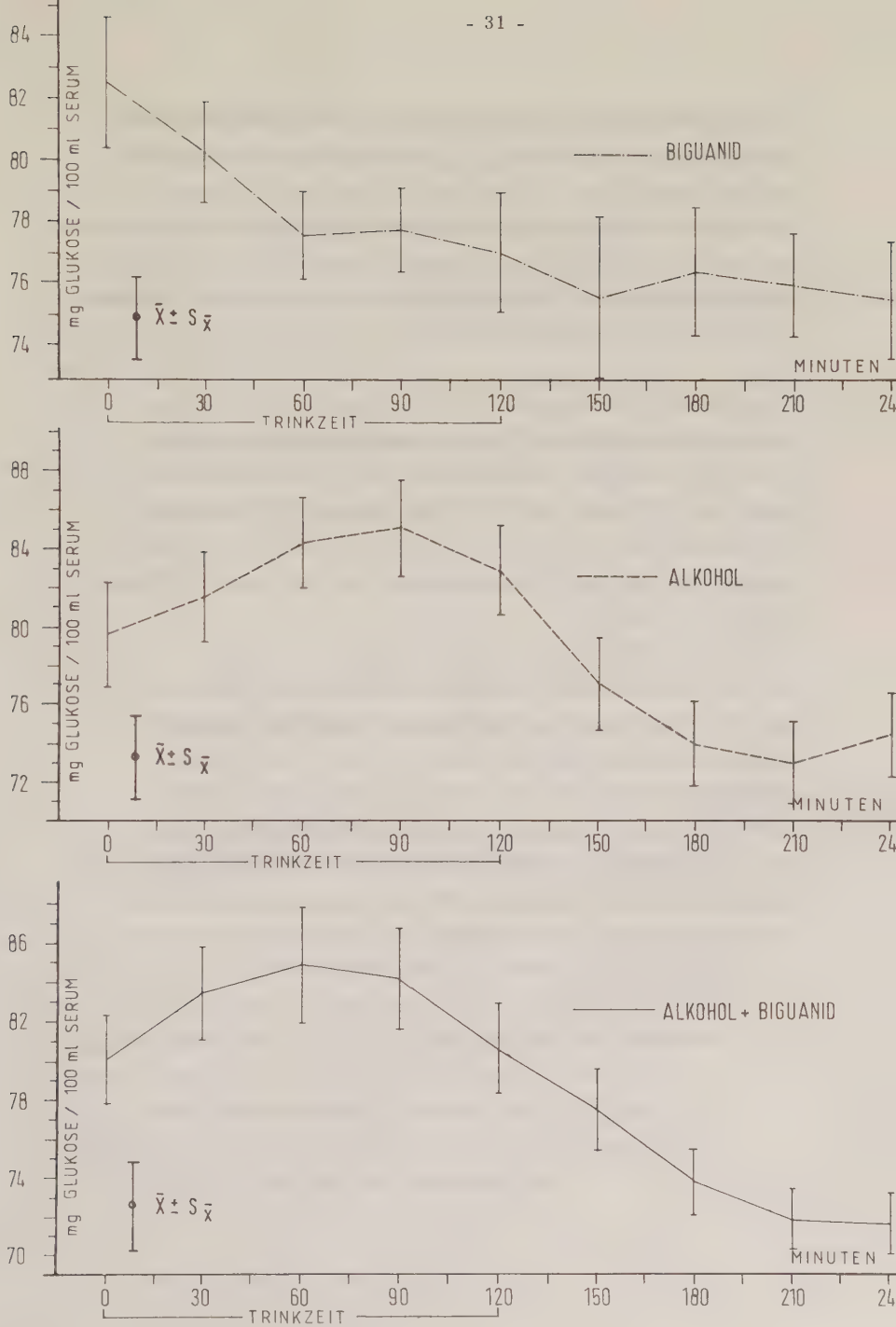
Tab. 3: Blutzuckerdurchschnittswerte ($\bar{x}$), Standardabweichung (s) und mittlerer Fehler ($s_{\bar{x}}$) nach Gabe von Biguanid

Zeit in min	0	30	60	90	120	150	180	210	240
$\bar{x}$	79,7	81,6	84,3	85,1	82,9	77,2	74,0	73,0	74,5
s	8,58	7,30	7,36	7,82	7,23	7,48	6,68	6,76	6,70
$s_{\bar{x}}$	2,71	2,31	2,31	2,47	2,29	2,37	2,11	2,14	2,12

Tab. 4: Blutzuckerdurchschnittswerte ($\bar{x}$), Standardabweichung (s) und mittlerer Fehler ($s_{\bar{x}}$) nach Gabe von Alkohol

Zeit in min	0	30	60	90	120	150	180	210	240
$\bar{x}$	80,1	83,5	84,9	84,2	80,7	77,6	73,9	71,9	71,7
s	7,25	7,44	9,42	8,23	7,33	6,60	5,30	4,90	4,94
$s_{\bar{x}}$	2,29	2,35	2,98	2,60	2,32	2,09	1,68	1,55	1,56

Tab. 5: Blutzuckerdurchschnittswerte ($\bar{x}$), Standardabweichung (s) und mittlerer Fehler ($s_{\bar{x}}$) nach Gabe von Alkohol und Biguanid


84
82
80
78
76
74
mg GLUKOSE / 100 ml SERUM
BIGUANID
$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$
MINUTEN
0
30
60
90
120
150
180
210
240
TRINKZEIT
88
84
80
76
72
mg GLUKOSE / 100 ml SERUM
ALKOHOL
$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$
MINUTEN
0
30
60
90
120
150
180
210
240
TRINKZEIT
86
82
78
74
70
mg GLUKOSE / 100 ml SERUM
ALKOHOL + BIGUANID
$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$
MINUTEN
0
30
60
90
120
150
180
210
240
TRINKZEIT

Innerhalb von 60 Minuten nach Applikation von Biguanid sank der Blutzuckerspiegel signifikant ab ($p < 0,01$) und verharrte in den darauffolgenden Stunden auf niedrigen Werten. Die Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei Versuchsende nach 240 Minuten bei $p < 0,005$. Der Abfall der Blutglukose nach 4 Stunden läßt sich mit 8,5 % vom Ausgangswert angeben. In diesem Kurvenverlauf stellt der Ausgangswert gleichzeitig den Höchstwert dar.

In den ersten 90 Minuten nach Alkoholzufuhr stieg der mittlere Blutglukosespiegel um 6,77 % vom Ausgangswert statistisch gesichert ($p < 0,05$) an. Diesem Intervall folgte ein fast linearer Abfall über 90 Minuten um 13,1 % vom Höchstwert, der sich als signifikant erwies ($p < 0,005$). Die restliche Stunde des Versuchs verharrte der mittlere Blutglukosespiegel auf den nach 180 Minuten erreichten Werten.

Nach gemeinsamer Gabe von Biguanid und Alkohol (Wein) zeigte sich nach einer Stunde ein signifikanter Anstieg der mittleren Blutglukosekonzentration ($p < 0,025$) um 6,0 % vom Ausgangswert. Bis zum Versuchsende erfolgte ein Blutzuckerabfall auf Werte, die um 10 % unter dem Ausgangswert lagen. Der Abfall vom Höchstwert, der sich 60 Minuten nach Versuchsbeginn einstellte, betrug nach 240 Minuten 15,5 %. Die Irrtumswahrscheinlichkeit läßt sich mit $p < 0,005$ angeben.

2. UNTERSCHIEDE IM VERLAUF DER BLUTZUCKERMITTELWERTSKURVEN ZUEINANDER

Sowohl nach Gabe von Alkohol (Wein) als auch nach Verabreichung von Alkohol (Wein) und Biguanid bewegte sich die mittlere Blutglukosekonzentration innerhalb von 120 Minuten nach Versuchsbeginn auf höheren Werten im Vergleich zu denen nach alleiniger Gabe von Biguanid (siehe Abb. 1 und 2).

Die Blutzuckerkurve nach Gabe von Alkohol (Wein) lag in der Zeit zwischen 60 und 120 Minuten signifikant höher als nach Gabe von Biguanid (siehe Tabelle 6).

Zeit in min	60	90	120
Alkohol (Wein	84,3 ± 2,31	85,1 ± 2,47	82,9 ± 2,29
Biguanid	77,6 ± 1,43	77,8 ± 1,37	77,1 ± 1,96
p <	0,05	0,05	0,05

Tab. 6: Blutzucker nach Verabreichung von Alkohol im Vergleich mit den Blutglukosewerten unter Biguanid-Medikation

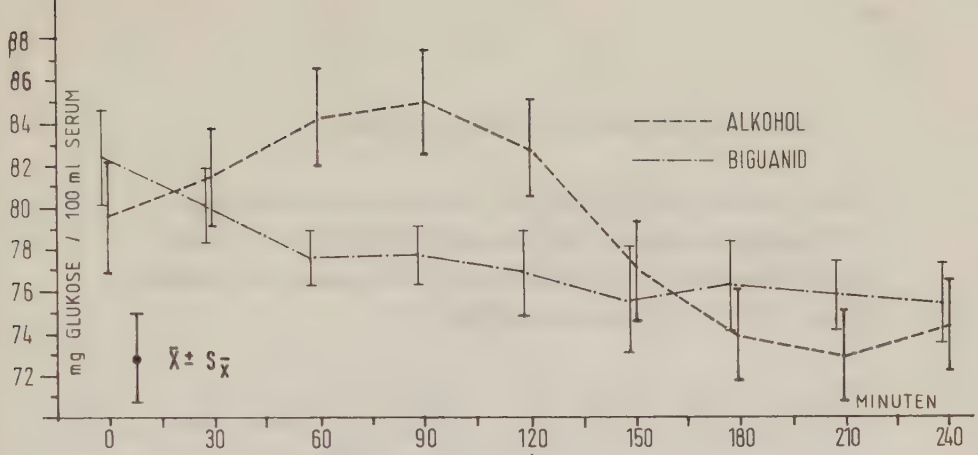
Ein Vergleich der Blutzuckermittelwertskurven nach alleiniger Applikation von Biguanid und gleichzeitiger Gabe von Alkohol (Wein) und Biguanid ergibt bei Werten, die 60 und 90 Minuten nach Versuchsbeginn gemessen wurden, signifikant höhere Blutzuckerspiegel nach kombinierter Verabreichung von Alkohol (Wein) und Biguanid. Diese Mittelwertskurve verläuft nach 180 Minuten unterhalb derjenigen nach alleiniger Biguanidverabfolgung und liegt 210 Minuten nach Versuchsanfang signifikant tiefer.

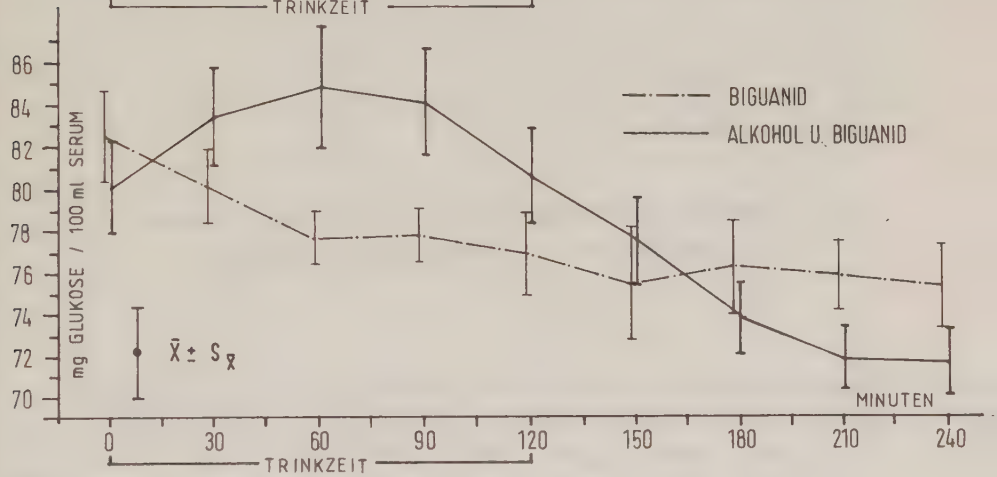
Zeit in min	60	90	210
Biguanid	77,6 ± 1,43	77,8 ± 1,37	75,9 ± 1,68
Alkohol (Wein + Biguanid	84,9 ± 2,98	84,2 ± 2,60	71,9 ± 1,55
p <	0,05	0,05	0,05

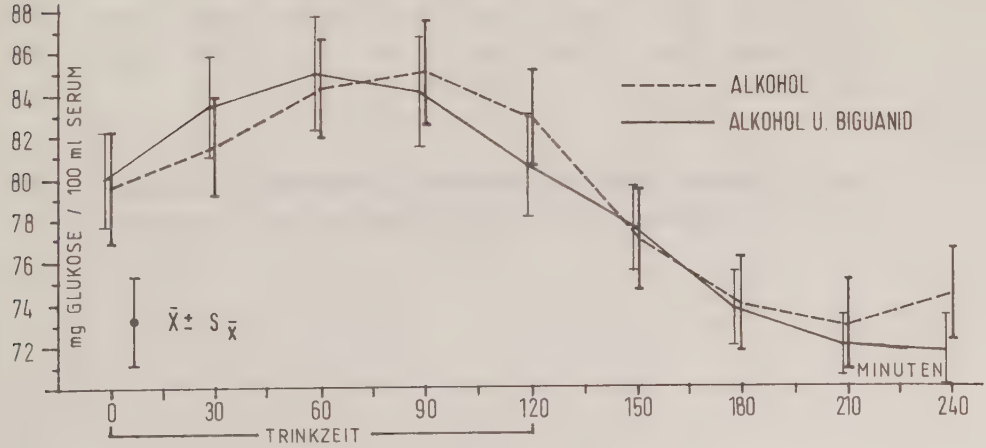
Tab. 7: Blutzucker nach Verabreichung von Biguanid im Vergleich mit den Blutglukosewerten bei gleichzeitiger Gabe von Wein und Biguanid

Ein Unterschied im Verlauf der Blutzuckerkurve nach Gabe von Alkohol (Wein) und Verabreichung von Biguanid und Alkohol (Wein) ließ sich statistisch nicht sichern. Eine Tabelle entfällt deshalb.

Die graphische Darstellung auf Seite 35 soll den Vergleich der drei Kurvenpaare veranschaulichen.


mg GLUKOSE / 100 ml SERUM
ALKOHOL
BIGUANID
$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$
MINUTEN
TRINKZEIT


mg GLUKOSE / 100 ml SERUM
BIGUANID
ALKOHOL U. BIGUANID
$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$
MINUTEN
TRINKZEIT


mg GLUKOSE / 100 ml SERUM
ALKOHOL
ALKOHOL U. BIGUANID
$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$
MINUTEN
TRINKZEIT

3. VERLAUF DER BLUTALKOHOLKURVEN

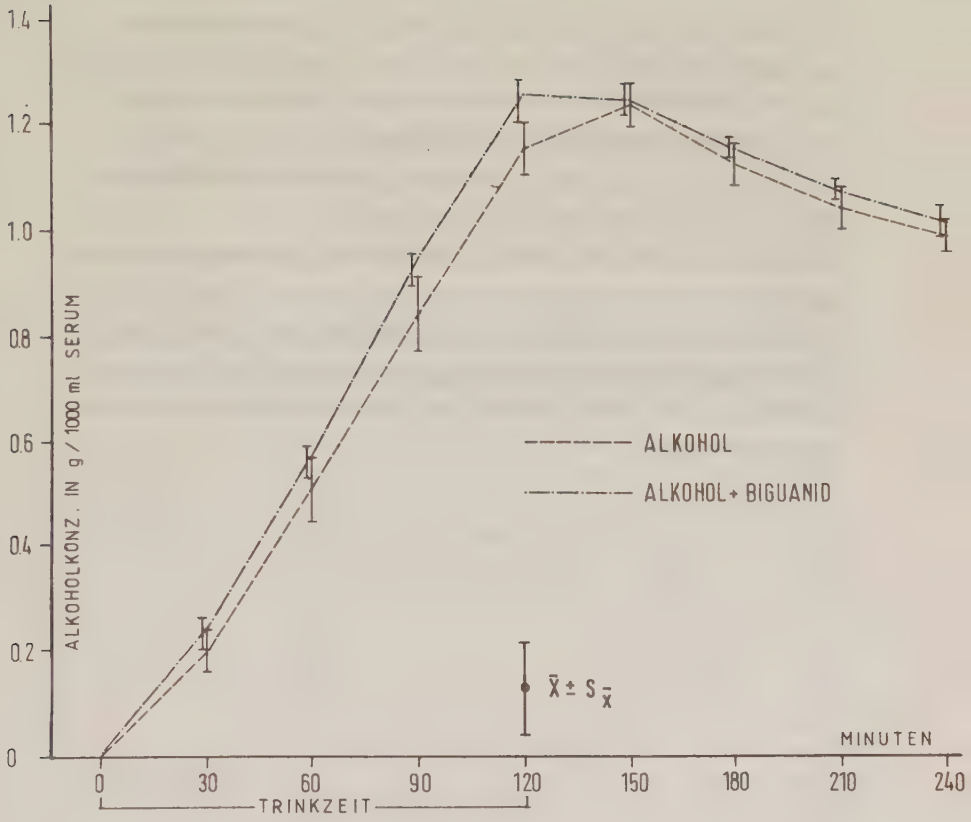
In den Tabellen 8 und 9 sind die Blutalkoholdurchschnittswerte, die Standardabweichungen und die mittleren Fehler bei 10 Versuchspersonen nach Gabe von Alkohol (Wein) sowie nach Gabe von Alkohol (Wein) und Biguanid aufgeführt.

Zeit in min	30	60	90	120	150	180	210	240
$\bar{x}$	0,20	0,51	0,85	1,16	1,24	1,13	1,05	0,99
s	0,12	0,19	0,23	0,16	0,14	0,13	0,12	0,11
$s_{\bar{x}}$	0,04	0,06	0,07	0,05	0,04	0,04	0,04	0,03

Tab. 8: Mittlere Alkoholkonzentration ($\bar{x}$), Standardabweichung (s) und mittlerer Fehler ($s_{\bar{x}}$) nach Gabe von Wein

Zeit in min	30	60	90	120	150	180	210	240
$\bar{x}$	0,24	0,57	0,95	1,26	1,25	1,16	1,08	1,02
s	0,09	0,11	0,09	0,13	0,11	0,07	0,06	0,08
$s_{\bar{x}}$	0,03	0,03	0,03	0,04	0,03	0,02	0,02	0,03

Tab. 9: Mittlere Alkoholkonzentration ($\bar{x}$), Standardabweichung (s) und mittlerer Fehler ($s_{\bar{x}}$) nach Gabe von Wein und Biguanid


1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0
ALKOHOLKONZ. IN g / 1000 ml SERUM
ALKOHOL
ALKOHOL + BIGUANID
$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$
MINUTEN
0
30
60
90
120
150
180
210
240
TRINKZEIT

Die graphische Darstellung auf Seite 37 zeigt einen fast linearen Anstieg der Blutalkoholkurven während der Trinkzeit von 120 Minuten.

Die höchste Blutalkoholkonzentration wurde nach alleiniger Gabe von Wein 150 Minuten nach Trinkbeginn gemessen, nach Zufuhr von Alkohol (Wein) und Biguanid nach 120 Minuten.

Beide Mittelwertskurven wurden auch hier mit Hilfe des T-Tests auf signifikante Unterschiede hin vergleichend überprüft. Dabei lag 120 Minuten nach Versuchsbeginn die mittlere Alkoholkonzentration nach Gabe von Alkohol (Wein) und Biguanid über der nach alleiniger Verabfolgung von Alkohol (Wein). Die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt $p < 0,025$.

V. DISKUSSION

1. DER ALKOHOLMETABOLISMUS UND SEINE WECHSELWIRKUNGEN MIT STOFFWECHSELVORGÄNGEN DES MENSCHLICHEN KÖRPERS

Alkoholabbau:

Substrat	An der Umsetzung beteiligte Enzame und Koenzyme
Äthanol	
	Alkoholdehydrogenase
	NAD ——— $NADH_2$
	Meos NADP ——— $NADPH_2$
	Katalase
Azetaldehyd	
	Azetaldehyddehydrogenase
	NAD ——— $NADH_2$
	Azetaldehydoxydase
	FAD ——— $FADH_2$
Azetat	
	Azetaktivierendes Enzym
	ATP ——— AMP
Azetyl-CoA	

Tab. 10: An der Äthanolumsetzung beteiligte Enzyme und Koenzyme und ihr jeweiliges Substrat (59)

Der Metabolismus des Äthanols ist ausschließlich oxydativer Natur: in der Hauptsache katalysiert die Leber-Alkoholdehydrogenase mit NAD als Koferment den Abbau des Äthylakohols zu Azetaldehyd. Die Azetaldehyddehydrogenase wiederum oxidiert Azetaldehyd zu Azetat, aus welchem mit Koenzym A unter Energieverbrauch Azetyl-CoA entsteht. Somit ist ein Bindeglied zu vielen Stoffwechselwegen entstanden.

Die Äthanolumsetzung bewirkt einen beträchtlichen Anstieg des Verhältnisses $NADH_2/NAD^+$, da NAD als Wasserstoffakzeptor bei der Alkoholoxydation wirkt (14, 16, 36, 38, 39, 40, 94).

Katalase, das "microsomal ethanol oxidizing system (MEOS)" und extrahepatische Stoffwechselwege gelten ebenfalls als an der Alkoholumsetzung beteiligte Enzyme, spielen aber nur eine untergeordnete Rolle (20).

a) Beeinflussung der Glukoneogenese und Glykogenolyse durch Äthanol

Da Alkohol zu einer Abnahme des $NAD/NADH_2$-Quotienten führt (22, 39, 40, 45, 60, 73, 76, 95), werden Reaktionen des Intermediärstoffwechsels, bei denen NAD als Koenzym wirkt, gehemmt. Es werden sowohl der Tricarbonsäurezyklus fast vollständig unterbunden (105) als auch NAD-abhängige Reaktionen des Zitratzyklus unterdrückt. Hingegen erfahren alle $NADH_2$-abhängigen Stoffwechselschritte Bevorzugung (42). Die veränderten Fließgleichgewicht-Konzentrationen der einzelnen Metaboliten ziehen einen Mangel an Vorstufen der Glukoneogenese nach sich (60, 72, 73, 75, 76, 77). Als weitere wichtige Folgeerscheinung

muß der Anstieg der Lactat-Konzentration, der den pH-Wert der Zelle herabsetzt, bezeichnet werden (99).
Für die Regulation der Glucosebildung stehen verschiedene Mechanismen zur Verfügung. Sogenannte "Schlüsselenzyme" der Glukoneogenese, Fermente mit allosterischen Eigenschaften, können direkt gehemmt oder aktiviert werden:
inhibitorisch oder aktivierend auf enzymatische Reaktionen wirkt ein Zunehmen in der Konzentration einzelner Metaboliten; gleichsinnig sind pH-Änderungen wirksam (51, 73, 99, 106).
Der Äthanolabbau mit Metabolitverschiebungen im Gefolge und der damit verknüpften Herabsetzung des pH-Wertes wirkt sich auf die hepatische Glukoneogenese bzw. Glykolyse derart aus, daß erstere eine Hemmung, letztere aber eine Förderung erfährt (51). Geringe Alkoholdosen führen zu einer Steigung des AMP-Gehaltes der Leberzelle (96). Durch das vermehrt zur Verfügung stehende AMP wird die Glykogenolyse gefördert, da Adenosinmonophosphat (AMP) die Reaktion Glucose-1-phosphat mit Uridin-diphosphat-glucose hemmt.

b) Einfluß des Äthanols auf den peripheren Glukoseverbrauch

Der Katabolismus des Äthylalkohols in der Leber führt zur Bildung von Azetat. Da dieses nach Transport in die Peripherie weiteren Abbauvorgängen unterworfen ist, resultiert eine Herabsetzung des peripheren Glukoseverbrauchs. Dieser Mechanismus kann trotz verminderter hepatischer Glukoseabgabe eine geringfügige Hyperglykämie bedingen (51, 73).

c) Stimulierung des sympathiko-adrenergen Systems infolge Alkoholbelastung

Alkoholbelastung des Organismus bewirkt eine erhöhte Adrenalinausschüttung aus dem Nebennierenmark. Dies bewirkt eine Glykogenverarmung der Leber bei gleichzeitiger Hyperglykämie (1, 7, 78).
Auch die Katecholaminkonzentration im Harn zeigt bis zu 4 Stunden nach Alkoholaufnahme erhöhte Werte. Nach dieser Zeit normalisiert sich die Urinkonzentration an Katecholaminen wieder oder zeigt sogar unternormale Werte (1).

d) Zusammenhänge zwischen Ernährungszustand und Alkoholwirkung

Die Menge des in der Leber gespeicherten Glykogens beträgt maximal 300 bis 400 g und ist somit sehr gering (68). Unter Fastenbedingungen wird Glykogen mobilisiert; dabei sinkt die Glykogenkonzentration der Leber bereits nach zwölfstündiger Nahrungskarenz auf weniger als 1 %. Da also das Leberglykogendepot schnell aufgebraucht ist, muß die Versorgung des Organismus mit Glukose mit Hilfe der Glukoneogenese aus einer Reihe von Stoffwechselprodukten erfolgen. Bei aufgefüllten Glykogendepots der Leber bewirkt Äthylalkohol einen geringfügigen Anstieg der Serumglukosekonzentration (51, 58, 87), weil Äthanol über die Adrenalinfreisetzung aus dem Nebennierenmark die Glykogenolyse induziert. Da Äthanol die Glukoneogenese begrenzt, muß bei aufgebrauchten Glykogenreserven der Leber ein Abfall der Blutglukosekonzentration resultieren.

2. DIE WIRKUNG VON BIGUANIDEN AUF DEN MENSCHLICHEN ORGANISMUS

Obwohl die Biguanide über 15 Jahre fester Bestandteil der Diabetes-Therapie waren, ist ihr genauer Wirkungsmechanismus nach wie vor unklar (11, 12, 30, 41, 87). Bei Berücksichtigung der Literatur (8, 82) darf angenommen werden, daß Phenformin, Buformin und Metformin trotz verschiedener pharmakokinetischer Eigenschaften keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich ihrer blutzuckersenkenden Wirkung und des diesem Effekt zugrundeliegenden Mechanismus aufweisen.

Die drei Biguanidpräparate haben auch in ihrer Retardform eine unterschiedliche "potency" aber dieselbe "efficacy" (12).

Die Mehrzahl der Autoren verneinen eine blutzuckersenkende Wirkung von Biguaniden unter therapeutischen Dosen beim Stoffwechselgesunden (8, 12, 41, 81, 86). Über einen geringfügigen statistisch aber gesicherten Blutzuckerabfall auch beim Gesunden wird ebenfalls berichtet (52, 66).

Folgende, beim Menschen erarbeitete Befunde sind bei der Diskussion um den Wirkungsmechanismus der Biguanide entscheidend:

a) Biguanide entfalten nur extrapankreatische Effekte.
Nur die Anwesenheit von Insulin ermöglicht das Zustandekommen der blutzuckersenkenden Wirkung (11, 41, 62, 86).
Der Seruminsulingehalt fällt jedoch eher unter Biguanidwirkung (8).

b) Biguanide verzögern die intestinale Glukoseresorption (9, 10, 11, 57, 62). Wenngleich die intestinale Glukoseabsorption verzögert wird, kommt es zu keiner signifikanten Kohlehydratmalabsorption (62). Daß dieser Wirkungsweise für den therapeutischen Effekt größere Bedeutung zukommt, ist wenig wahrscheinlich (8, 41).

c) Nach bisherigen Erfahrungen ist anzunehmen, daß Biguanide die periphere Glucoseutilisation verbessern (5, 11, 33, 41, 55, 86). Auch dieser Wirkungsmechanismus ist an die Anwesenheit von körpereigenem oder exogenem Insulin gebunden.

d) Noch Gegenstand der Diskussion ist die Frage, ob die Biguanide die Gluconeogenese in der Leber hemmen (83, 86) oder ob sie eher eine fördernde Wirkung auf die Glukoneogenese in der Leber besitzen (11, 61).

Abschließend läßt sich sagen, daß der Wirkungsmechanismus, der beim Diabetiker zu einer Blutzuckersenkung führt, wahrscheinlich komplexer Natur ist.

MEHNERT nimmt einen vorwiegend hepatischen Mechanismus der Wirkungsweisen dieser Präparate an (12).
Zahlreiche in vitro-Versuche machen es wahrscheinlich, daß Biguanide die Gluconeogenese durch Verminderung der Energieproduktion der Leberzelle behindern. Dies geschieht durch Eingriff entweder in die oxidative Phosphorylierung oder in Mitochondrienatmung. Verminderter Sauerstoffverbrauch der Leber und CO_2-Produktion sprechen für diese Annahme (29).

VI. INTERPRETATION DER EIGENEN ERGEBNISSE

1. BLUTZUCKERVERHALTEN NACH BIGUANIDVERABREICHUNG

60 Minuten nach Applikation von Biguanid sank der Blutzucker signifikant ab, um bis zu Versuchsende auf niederen Werten zu verbleiben.

Der Abfall der Blutglukose nach 4 Stunden läßt sich bei unseren Versuchen mit 8, 5 % beziffern. Exemplarisch zeigt dies die Einzelkurve des Probanden Nr. 4 deutlich. Von gleichsinnigen Beobachtungen berichten etliche Autoren, die ebenfalls bei Stoffwechselgesunden einen statistisch gesicherten Blutzuckerabfall nach Gabe von Biguanid festgestellt haben (52, 66).

So fanden HAMMERL et al. eine durchschnittliche 16%ige Blutzuckersenkung bei Gesunden nach Gabe von 200 mg der Retardform des Butylbiguanids.

Die Mehrzahl der Veröffentlichungen allerdings zeigt, daß Biguanid bei stoffwechselgesunden Menschen keine signifikante Blutzuckersenkung herbeiführt (8, 12, 18, 41, 80, 81, 86). Als Erklärung dient, daß die Glukoseaufnahme durch Muskeln bei Gesunden signifikant vermindert ist unter Biguanid-Medikation (29).

Warum in den hier durchgeführten Versuchen Gegenregulationsmechanismen nicht ausreichten, um bei Stoffwechselgesunden den blutzuckersenkenden Effekt des Biguanidpräparates zu überspielen, scheint noch unklar. Es ist zu vermuten, daß einerseits der langsame Abfall der Blutglukose, andererseits der physiologische Bereich, in dem sich sämtliche Blutzuckerwerte auch nach Biguanidgabe bewegten, nicht ausreichten, um Gegensteuerungsmaßnahmen hervorzurufen.

2. BLUTZUCKERVERHALTEN NACH ALKOHOLVERABREICHUNG

Die Blutzuckermittelwertskurve zeigt einen statistisch signifikanten Anstieg innerhalb des ersten 90 Minuten-Intervalls. Diese Auswirkung bei Zufuhr von Alkohol (Wein) läßt sich als Catecholamin-Effekt, verursacht durch den Stressor Alkohol, erklären. Vielleicht trug zu diesem anfänglichen Glukoseanstieg auch der Widerwille der Probanden bei, frühmorgens alkoholische Getränke zu konsumieren (15). Der anfängliche Blutzuckeranstieg, ausgelöst durch Adrenalinausschüttung, läßt sich mit dem nach 12stündiger Nahrungskarenz weitgehend entleerten Leberglykogendepot eigentlich schwer vereinbaren. Andererseits scheint das Restglykogen der Leber von 1 % ausgereicht zu haben, den beschriebenen Glukoseanstieg zu bewirken.
Nach 90 Minuten folgte ein stetiger Abfall der Blutglukose über weitere 1 1/2 Stunden, um dann auf niederen Werten zu verbleiben. Dies bedeutet, daß die blutzuckersenkende Wirkung des Alkohols den im entgegengesetzten Sinne wirkenden sympathiko-adrenergen Effekt überlagert. Im Tierversuch (Ratten) zeigte sich, daß die Depression des Blutzuckers bis zur vollständigen Elimination des Alkohols anhält (37, 63). Der Abfall der Blutglukosekonzentration könnte weiterhin durch Gegenregulation des Körpers auf den anfänglichen Blutzuckeranstieg zurückzuführen sein (100).

3. BLUTZUCKERVERHALTEN NACH VERABREICHUNG VON ALKOHOL UND BIGUANID

Der statistisch gesicherte Anstieg des Blutzuckers nach 60 Minuten läßt sich mit der hyperglykämisierenden Wirkung des Alkohols auf Grund der Stimulation des sympathiko-adrenergen Systems erklären. Zu diesem Zeitpunkt verläuft die Kurve signifikant ober-

halb der Mittelwertskurve nach alleiniger Biguanidgabe. Einen ähnlichen Verlauf läßt auch die Blutzuckermittelwertskurve nach Gabe von Alkohol (Wein) und Biguanid erkennen. Von diesem Zeitpunkt an fiel die mittlere Blutglukosekonzentration statistisch gesichert bis zum Versuchsende ab. Diese Tatsache spricht dafür, daß nun die durch Alkohol bedingte Blutzuckersenkung in Erscheinung tritt. Da ein Unterschied im Verlauf der Blutzuckerkurven nach Gabe von Alkohol (Wein) bzw. von Alkohol (Wein) und Biguanid statistisch nicht vorliegt, lassen sich die hier diskutierten Mittelwertskurven in ihrem Verlauf überwiegend als Alkoholwirkung deuten.

4. VERGLEICH DER BEIDEN MITTLEREN ALKOHOLKURVEN

Äthylalkohol gelangt mittels Diffusion im Magen-Darm-Trakt in den menschlichen Körper. Die Resorptionsgeschwindigkeit und -dauer sind von verschiedenen Faktoren abhängig und somit nicht genau vorhersagbar. So können Unregelmäßigkeiten im Verlauf der Blutalkoholkurve (BAK) schon bei Nausea auftreten. Das Erreichen des Maximums der BAK zeigt an, daß der Abbau des Alkohols die Resorption übertrifft.
Beim Vergleich beider Mittelwertskurven zeigt sich während der Trinkzeit ein fast linearer Anstieg der BAK unter beiden Versuchsbedingungen. Auffallend ist der signifikante Unterschied 120 Minuten nach Trinkbeginn. Hierbei lag die mittlere Alkoholkonzentration bei Verabreichung von Alkohol (Wein) und Biguanid über der nach alleiniger Gabe von Wein. In der eingesehenen Literatur fanden wir keinen vergleichbaren Befund. In der postresorptiven Phase der BAK waren keine Unterschiede erkennbar.
Die vorliegende Arbeit zeigt deutlich, daß sowohl die Gabe von Biguanid, als auch eine Gabe von Alkohol in Form von Frankenwein oder die Kombination von Alkohol (Wein) und Biguanid, in den angegebenen Dosierungen verabfolgt, zu teilweise signifikanten Änderungen der untersuchten Parameter bei stoffwechsel-

gesunden Menschen führt, aber extreme bzw. für die Probanden gefährlich verlaufende Abweichungen nicht auftreten.

VII ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Frage der wechselseitigen Beeinflussung von Blutglukose und Blutalkohol durch gleichzeitige Verabreichung von Biguanid und Alkohol (Wein) war Gegenstand der Untersuchung.

2. Für die Versuchsdurchführung stellten sich 10 Personen mit normaler Stoffwechsellage zur Verfügung. Es wurde eine 3teilige Versuchsanordnung gewählt. So erhielt jeder Proband an drei verschiedenen Versuchstagen nach 12stündiger Nahrungskarenz:
   a) 200 mg Buformin
   b) 1 g Alkohol pro kg Körpergewicht in Form von Wein
   c) die Kombination der angegebenen Menge Alkohol (Wein) und Buformin.
   In halbstündigen Abständen erfolgte dabei die Bestimmung der Blutglukose und des Blutalkohols.

3. 60 Minuten nach Biguanidgabe sank der Blutzuckerspiegel statistisch gesichert ab und blieb bis Versuchsende auf niedrigen Werten.

   90 Minuten nach Alkoholzufuhr zeigte sich ein Anstieg der Blutzuckermittelwertskurve. Danach fiel sie über 90 Minuten signifikant ab und verblieb auf dem erreichten Niveau.

Nach kombinierter Gabe von Alkohol (Wein) und Biguanid stieg die Blutglukose während der 1. Stunde signifikant an, um dann bis Versuchsende auf Werte abzufallen, die 10 % unter denen bei Versuchsbeginn lagen.

Die Blutzuckermittelwertskurven nach Gabe von Alkohol (Wein) bzw. Alkohol (Wein) und Biguanid lagen innerhalb der ersten 150 Minuten über der nach alleiniger Biguanidgabe.

Die Kurven der mittleren Blutalkoholspiegel weisen nach 120 Minuten einen statistisch gesicherten Unterschied auf: Nach Applikation von Alkohol (Wein) und Biganid beobachteten wir eine höhere Alkoholkonzentration als nach alleiniger Weinzufuhr.

4. Der anfängliche Blutzuckeranstieg während des reinen Trinkversuches läßt sich als Katecholamin-Effekt deuten. Danach überwiegt die hypoglykämisierende Wirkung des Alkohols.

   Ein statistisch gesicherter Unterschied im Verlauf der Blutzuckerkurven nach Gabe von Alkohol bzw. Alkohol und Biguanid lag nicht vor. Der Kurvenverlauf nach Verabreichung von Wein und Buformin ist überwiegend als Alkoholwirkung zu deuten.

5. Die postresorptive Phase der Blutalkoholmittelwertskurven zeigten keine Beeinflussung des Alkoholmetabolismus durch Biguanid.

6. Unter den angegebenen Versuchsbedingungen war keine Beeinträchtigung sowohl des Alkoholmetabolismus als auch des Blutzuckerverhaltens erkennbar, die rechtsmedizinisches Interesse erwecken könnte.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1 ABELIN, I., C. HERREN, W. BERLI: Über die erregende Wirkung des Alkohols auf den Adrenalin- und Noradrenalinhaushalt des menschlichen Organismus. Helv. med. Acta 25 (1958), 591

2 ALHA, A.R.: Blood alcohol and clinical inebriation in Finnish men. A medico-legal study. Ann. Acad. Sci. Fenn. (1951)

3 ARKY, R.A., N. FREINKEL: Alcohol hypoglycemia. Effects of ethanol on plasma; III. Glucose, ketones, and free fatty acids in "juvenile diabetes": a model for "nonketotic diabetic acidosis"?

4 ARKY, R.A., N. FREINKEL: Alcohol hypoglycemia V. Alcohol infusion to test gluconeogenesis in starvation with special reference to obesity. New England J Med. 274 (1966), 426

5 BÄBLER, M.: Diabetes mellitus und Adipositas: Monotherapie mit Biguaniden. Schweiz. med. Wschr. 103 (1973), 641

6 BARTA, L.: Der Einfluß der Alkoholbelastung auf den Blutzuckerspiegel. Dtsch. Z. Verd. u. Stoffw. Krankh. 23 (1963), 168

7 BARTA, L.: Kohlenhydratstoffwechseluntersuchungen bei Alkoholvergiftung Dtsch. Z. Verd. u. Stoffw. Krankh. 23 (1963), 320

8 BECKMANN, R.: Biguanide (Experimenteller Teil).
Handbuch der experimentellen Pharmakologie;
XXIX. Oral wirksames Antidiabetikum.
Springer-Verlag (1971)

9 BERCHTOLD, P., P. BALLI, U. ARBENZ, G. KEISER:
Intestinale Absorptionsstörung infolge Metformin-
behandlung.
Diabetologia 5 (1969), 405

10 BERGER, W.: Die intestinale Wirkung von Dimethylbiguanid.
Vortrag, gehalten am Internationalen Biguanid-
symposion.
Rimini (1968)

11 BERGER, W.: Ursachen für das Zustandekommen der blut-
zuckersenkenden Wirkung von Biguaniden.
Praxis 34 (1970), 1205

12 BERINGER, A.: Diabetes mellitus, 3. Internationales Donau-
Symposium, Verlag Wilhelm Naudrich,
Wien-München-Bern (1973), 23

13 BIEL, W.: Jahrbuch zur Frage der Suchtgefahren 1975.
Hamburg 1975

14 BÖHLE, E.: Biochemische Grundlagen und Aspekte der
alkoholischen Leberschäden.
Z Gastroenterologie 7 (1969), 1

15 BÖHLE, E., H.v. LÜPKE, F. MELANI, H. DITSCHUNEIT:
Untersuchungen über die Wirkung einmaliger
Alkoholbelastungen auf den Fett- und Kohlen-
hydratstoffwechsel des Menschen.
Medizin und Ernährung 8 (1967), 106

16 BÖHLE, E., W. ERBE, W. SIEDE: Alkohol und Fettleber.
Internist 6 (1968), 247

17 BOSHELL, B.R., K.F. RODDAM, G.L.Mc ADAMS:
Effects of phenformin on insulin reserve and release.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 148 (1968), 756

18 BOTHA, J.L., A.J. VINIK, S.V. TONDER, A. LUND, J. WAYNIK, W.B.U. JACKSON:
Biguanides and the Metabolic Responses to Exercice.
South African Med. J. (1978), 313

19 BROWN, T.M., A.M. HARVEY: Spontaneous hypoglycemia in "smoke" drinkers.
J. Amer. med. Ass. 117 (1941), 12

20 BOYER, P.D.: The enzymes, Volume XI. Oxidation - Reduction.
Academid Press New York, San Francisco, London (1975)

21 BÜCHER, Th., H. REDETZKI: Eine spezifische photometrische Bestimmung von Äthylalkohol auf fermentativem Wege.
Klin. Wschr. 29 (1951), 615.

22 BÜTTNER, H.: Der DPN- und DPNH-Gehalt der Rattenleber während des Abbaus von Äthanol und seine Beeinflussung durch Sulfonylharnstoffe und Disulfiram.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. u. Pharm. 240 (1961), 537

23. CLARK, W.C., J.E. WILSON, H.R. HULPIEU:
Production of hypoglycemia by Solox and by ethanol.
Quart. J. Stud. Alc. 22 (1961), 365

24 CREUTZFELD, W.: Lebensschicksal Diabetes.
Monatsk. ärztl. Fortbildung 15 (1965), 50

25 CUMMINS, L.H.: Hypoglycemia and convulsions in children following alcohol ingestion.
J. Pediat. 58 (1961), 23

26 CZYZK, A., B. LAO, H. BARTOSIEWICZ, Z. SZCZEPANIK:
Acidose lactique au cours du traitement du diabète par différents dérivés de biguanide.
Französischer Diabetologenkongreß, Paris (1973)

27 DAVIDSON, M.B., W.R. BOZARTH, D.R. CHALLONER, C.J. GOODNER:
Phenformin hypoglycemia an lactic acidosis.
New Engl. J. Med. 275 (1966), 886 - 888.

28 De MOURA, M.C., J.P. CORREIA, F. MADEIRA:
Clinical alcohol hypoglycemia.
Ann. intern. Med. 66 (1967), 893

29 DIETZE, G., M. WICKLMAYR, H. MEHNERT, H. CZEMPIEL, H.G. HENFTLING:
Effect of Phenformin on Hepatic Balances of Gluconeogenic Substrates in Man.
Diabetologia 14, Berlin (1978), 243 - 248

30 DIETZE, G. ,M. WICKLMAYR, J. GRUNST, S. BRAUN, K.D. HEPP, H. MEHNERT:
Untersuchungen zur Wirkung von Biguaniden am Gesunden: Die Glukoseutilisation des Muskels unter dem Einfluß von Phenformin.
Verh. Dtsch. Ges. Med. 80 (1974), 1283

31 EICHLER, O., A. FARAH, H. HERKEN, A.D. WALCH:
Handbook of Experimental Pharmacology XXIX (1971), 639

32 ESTLER, C.-J., F.HEIM:
The Effect of Ethanol on Liver Glycogen and Triglycerides and on Blood Glucose and Serum Free Fatty Acids as Function of Age.
Arch. int. Pharmacodyn. 196 (1972), 309.

33 FELBER, J.-P., F. GOMEZ, V. BÜBER, E. JÉQUIER:
Effect of Biguanides on the peripheral oxidation of glucose.
Acta. endocr. (Kbh.), Suppl. 155 (1971), 192

34 FIELD, J.B., H.E. WILLIAMS, G.E. MORTIMORE:
Studies on the mechanism of alcohol-induced hypoglycemia.
J. clin. Invest. 42 (1963), 97

35 FOERSTER, H.: Nebenwirkungen bei der Therapie mit Biguanide. Pharm. Zeitung 18 (1977), 122

36 FORSANDER, O.A.: Influence of the metabolism of ethanol on the lactate/pyruvate ratio of rat liver slices.
Biochem. J. 98 (1966), 244

37 FORSANDER, O.A., K.O. VARTIA, F.-E. KRUSIUS:
Experimentelle Studien über die biologische Wirkung von Alkohol;
Sonderdruck aus Ann. Med. Exp. Fenn. Vol. 36 (1958)

38 FORSANDER, O.A.: Metabolites produced in the liver during alcohol intoxication.
J. Biol. Chem. 235 (1960), 34

39 FORSANDER, O.A., N. RÄIHÄ, H. SOULAMAINEN:
Alkoholoxidation und Bildung von Acetat in normaler und glykogenarmer intakter Rattenleber.
Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 211 (1958), 243

40 FORSANDER, O.A.: Stoffwechsel des Äthylalkohols.
in: Internationales Symposion Alkohol und Leber, Freiburg (1970); Vorabdruck und Kurzfassung der Vorträge

41 FORTH, W., D. HENSCHLER, W. RUMEL:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (1975)

42 FREINKEL, N., A.K. COHEN, A.E. FORSTER:
Alcohol hypoglycemia II. A postulated mechanism of action based on experiments with rat liver slices.
J. clin. endocrin. Metabol. 25 (1965), 76

43 FREINKEL, N., D.L. SINGER, R.A. ARKY, S.J. BLEICHER, J.B. ANDERSON, C.K. SILBERT:
Alcohol hypoglycemia: I. Carbohydrate metabolism of patients with clinical alcohol hypoglymea and experimental production of the syndrom with pure ethanol.
J. clin. Invest. 42 (1963), 1112

44 FREINKEL, N., D.L. SINGER, R.A. ARKY, S.J. BLEICHER: Studies on the pathogenesis and clinical geatures of "alcohol hypoglycemia". Abstract J. clin. Invest. 41 (1962), 1359

45 FREINKEL, N., R.A. ARKY, D.L. SINGER, A.K. COHEN, S.J. BLEICHER, J.B. ANDERSON, C.K. SILBERT, A.E. FORSTER: Alcohol hypoglycemia: IV. Current concepts of its pathogenesis. Diabetes 14 (1969), 350

46 GARDINER, R.J., H.B. STEWART: Blood Alcohol and Glucose Changes after Ingestion of Ale, Wine and Spirit. Quart. J. Stud. Alc. 29 (1968), 313

47 GILLAM, D.M., J.R. HARPER: Hypoglycemia after alcohol ingestion. The lancet 1 (1973), 829

48 COMEZ, F., E. Jéquier, B.RUEDI, J.P. FELBER: Peripheral action of butylbiguanide in man: increased glucose uptake and glucose oxidation. Vortrag, 6. Tagung der Europäischen Gwsellsch. für Diabetologie, Warschau 1970, Ref. in: Diabetologia 6 (1970), 628

49 GOTTLIEB, A., J. DUBERSTEIN, A. GELLER: Phenformin acidosis. New Engl. J. Med. 267 (1962), 806 - 809

50 GRIES, F.H.: Biguanidtherapie bei Adipositas?
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973) 1823

51 HAECKEL, R.: Inhibitoren der hepatischen Glukoneogenese und ihre Bedeutung für die Medizin.
Dtsch. med. Wschr. 97 (1972), 388

52 HAMMERL, H., Ch. KRÄNZL, O. PICHLER, M. STUDLAR:
Über den Einfluß von Buformin auf die freien Fettsäuren, das freie Glycerin und die Blutglukose bei Gesunden sowie bei Patienten mit einer latenten odermanifesten Diabetes mellitus. In: K. Oberdisse, H. Daweke, G. Michael: 2. Internationales Biguanid-Symposium, Düsseldorf 1967, Stuttgart Thieme 1968, 78

53 HEINTZ, R.: Erkrankungen durch Arzneimittel
Stuttgart Thieme 1966

54 IDEL, G.: Klinisch-experimentelle Untersuchungen zur Frage des Blutalkoholabbaus bei Diabetes mellitus.
Inaugural-Dissertation, Düsseldorf 1970

55 IRSIGLER, K.: Glukoseutilisation und Plasmalipoide bei adipösen Patienten unter dem Einfluß von Dimethyl-biguanid (Glucophage)
Wien med. Wschr. 119 (1969), 191

56 JOHNSON, H.K., Ch. WATERHOUSE:
Relationsship of alcohol and hyperlactatemia in diabetic subjects treated with phenformin
Amer. Med. (Philad.) 45 (1968), 98

57 KARAM, J.H., B.E. VESTAL, S.R. LEVIN:
Mechanism of insulin-sparing effect of phenformin in obesity.
Clin. Res. 18 (1970), 186

58 KARLSON, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler.
Thieme Verlag, Stuttgart 1966

59 KRATZSCH, G.: Blutglukose- und Blutalkoholspiegel unter Gabe von Wein und Tolbutamid bei Gesunden.
Inaugural-Dissertation, Würzburg 1973

60 KREBS, H.A., R.A. FREELAND, R.HEMS, M. STUBBS:
Inhibition of hepatic gluconeogenesis by ethanol.
Biochem. J. 112 (1969), 117

61 KREISBERG, R.A.: Glucose metabolism in normal and obese subjects. Effect of phenformin.
Diabetes 17 (1968), 481

62 KUEMMERLE, GARETT, SPITZY: Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie, 3. Auflage, Verlag Urban und Schwarzenberg (1976)

63 KÜRZINGER, R.:
Bemerkungen über den Einfluß des Alkohols auf Blutzuckerspiegel.
3.Tagung Ges. f. Gerichtl. Med. DDR (1971)

64 KÜRZINGER, R.: Bemerkungen über den Verlauf der Blutzuckerkurve unter Alkoholeinwirkung.
Das dtsch.Gesundheitswesen 26 (1971), 349

65 KULPE, W., H.J. MALLACH: Das Verhalten des Blutzuckerspiegels bei Alkoholzufuhr.
Zschr. kli. Med. 156 (1961), 252

66 L'AGE, M., J. STEHR, P. WAHL:
Der Einfluß von N_1-n-Butyl-biguanid auf das Verhalten der unveresterten Fettsäuren (UFS) bei Normalpersonen und bei Diabetikern und an epididynalem Fettgewebe der Ratte.
Klin. Wschr. 41 (1963), 659

67 LANGE, L., S. KÜHNE:
Blutzucker- und Blutalkoholwerte bei weißen Ratten nach Alkoholbelastung und toxischer Leberschädigung.
Hoppe Seyl. Z. 321 (1960), 49

68 LIEHR, H., H. KASPAR:
Leberkrankheiten, Aesopus Verlag (1975)

69 LOCHNER, A., J. WULFF, L.L. MADISON:
Ethanolinduced hypoglycemia.
The acute effects of ethanol on the hepatic glucose output and peripheral glucose utilisation in fasted dogs.
Metabolism 16 (1967), 1

70 LOLLI, G., C. BALBONI, C. BALLATORE, L. RISALDO, D. CARLETTI, L. SILVASTRI, G. PACIFICI De TOMMASO:
Wine in the diets of diabetic patients.
Quart. J. Stud. Alc. 24 (1963), 412

71 LUCIA, S.P.:
Wine, tranquility and the physician.
Illinois Med. J. 131 (1967), 12

72 LUNDQUIST, F., N. TYGSTRUP, K. WINKLER, K. MELLENGAARD, S., MUNCK-PETERSEN:
Ethanol metabolism and production of free acetat in the human liver.
J. clin. Invest. 5 (1962), 955

73 LUNQUIST, F.:
Influence of ethanol on carbohydrate metabolism. A. review. Quart. J. Stud. Alc. 32 (1971), 1

74 MACLAREN, N.K., H.B. VALMAN, B. LEVIN:
Br. med. J. (1970), 278

75 MADISON, L.L., A. LOCHNER, J. WULFF:
Ethanol induced hypoglycemia. II. Mechanism of suppression of hepatic gluconeogenesis.
Diabetes 16 (1967), 252

76 MADISON, L.L.:
Ethanol induced hypoglycemia.
Advanc. metabol. disord. 3 (1968), 85

77 MADISON, L.L.:
Wirkungen des Alkoholabbaus auf den Kohlenhydratstoffwechsel. In: Internationales Symposion Alkohol und Leber.
Freiburg 1970, Vorabdruck und Kurzfassung der Vorträge

78 MATUNAGA, H.: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Alkhhols auf den Kohlenhydratstoffwechsel.
Tohoku J. Exp. Med. 44 (1942), 1542

79 Mc MONAGLE, J. et al:
Effects of ethanol ingestion on glucose tolerance and insulin secretion in normal and diabetic subjects.
(1975), 625

80 MEHNERT, H.:
Diabetestherapie mit Biguanid:
Pro und Kontra.
Therap. Umschau 33 (1976)

81 MEHNERT, H., E.G. HAESE:
Biguanide (Klinischer Teil) in oral wirksamen Antidiabetika.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
(1971), 630

82 MEHNERT, H.:
Pharmacokinetics of blood glucose lowering biguanide derivatives. In: Pharmacokinetics and mode of actions of oral hypoglycemie agents.
Acta diabetologica latina Vol. VI, Suppl. 1
(1969), 137

83 MEHNERT, H.: The Biguanides: Mechanism of action and clinical application.
Ref., IDF-Kongreß Brüssel 1973

84 MÜTING, D.:
Früherkennung des Diabetes mellitus in Praxis und Klinik.
Med. Welt (1966), 1733

85 MURDOCK, H.R.:
Blood glucose levels and alcohol levels after administration of wine to human subjects.
Amer.J. clin. nutr. 24 (1971), 394

86 MUTSCHLER, E.:
Arzneimittelwirkungen.
Wiss. Verlagsges. Stuttgart (1975), 228

87 PERMAN, E.S.:
Effect of alcohol on oxygen uptake and on blood glucose concentration in anaesthetized rabbits.
Acta physiol. Scand. 55 (1962), 189

88 RUITER, J., F. WEINBERGER, A. MORRISON:
The stability of glucose in serum.
Clin. Chem. 9 (1963), 356

89 SCHÄFER, F.H.:
Alkohol und Diabetes.
Medizin und Ernährung 8 (1967), 29

90 SCHENK, J.:
Droge und Gesellschaft.
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1975), 49-51

91 SCHMIDT, F.H.:
Enzymatische Methode zur Bestimmung von Blut- und Harnzucker unter Berücksichtigung von Vergleichsuntersuchungen mit klassischen Methoden.
Internist 4 (1963), 11

92 SCHMIDT, F.H., in E.F. PFEIFFER et al.:
Handbuch des Diabetes mellitus.
J.F. Lehmannsverlag München II (1971), 938

93 SCHWERD, W.:
Kurzgefaßtes Lehrbuch der Rechtsmedizin.
Deutscher Ärzte-Verlag (1975)

94 SELIGSON, D.H., H.H. STONE, P. NEMIR:
the metabolism of alcohol in man.
Surg. Forum 9 (1958), 1544

95 SMITH, M.E., H.W. NEWMANN:
The rate of ethanol metabolism in fed and fasted animals.
J. Bil. Chem. 234 (1959), 219

96 THIEDEN, H.I.D.:
The effect of ethanol on the concentrations of adenine nucleotides in rat liver.
FEBS Letts. Amst. 2 (1968), 121

97 TRANQUADA, R.E., S. BERNSTEIN, H.E. MARTIN:
Irreversible lactic acidosis associated with phenformin therapy.
J. Amer. med. Ass. 184 (1963), 37 - 42

98 TUCKER, St. G.H., W.B. PORTER:
Hypoglycemia following alcohol intoxication.
Amer. J. med. Sci. 204 (1942), 559

99 TYGSTRUP, N., K. WINKLER, F. LUNDQUIST:
The mechanism of the fructose effect on ethanol metabolism of the human liver.
J. clin. Invest. 44 (1965), 817

100 VARTIA, O.K., O. FORSANDER, E.F. KRUSIUS:
Blood sugar values in hangover.
Quart. J. Stud. Alc. 21 (1960), 597

101 VERDY, M., R. THUOL:
Effect de l'ethanol sur la glycemie
des diabetiques.
Union Med. Can. 98 (1969), 1299

102 WALKER, R.S., A. L. LINTON:
Phenethylbiguanide:
A dangerous side-effect.
Brit. med. J. (1959)a II, 1005-1006

103 WAPNICK, S., J.J. JONES:
Alcohol and Glucose Tolerance.
Lancet 22 (1972), 180

104 WHITEHOUSE, F.W.: Alcohol and the diabetic.
Medical Times Vol. 103 (1975)

105 WILLIAMSON, J.R.:
Metabolic effects of ethanol in the rat liver.
Abst. Fed. Proc. 27 (1968), 648

106 WILLIAMSON, J.R., R. SCHOLZ, E.T. BROWNING, R.G. THURMAN, M. FUKANNI:
Metabolic effects of ethanol in perfused
rat liver.
J. Biol. Chem. 244 (1969), 5044

Für die Überlassung des Themas und die jederzeit freundliche Hilfsbereitschaft bei der Anfertigung der Arbeit darf ich mich bei Herrn Professor Dr. H. -J. Pusch besonders herzlich bedanken.

Herrn Professor Dr. H. Franke danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Bei Frau Dr. Haubitz vom Rechenzentrum der Universität Würzburg möchte ich mich für die freundliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung meiner Ergebnisse bedanken.

LEBENSLAUF

Am 2. Februar 1950 wurde ich, Peter Nikolaus Brech als zweites Kind des Volksschullehrers Nikolaus Brech und seiner Ehefrau Luzia, geb. Drebinger, in Zeil am Main geboren.

Im September 1956 kam ich in Fabrikschleichach, Lkr. Haßberge, in die Volksschule. Nach Versetzung meines Vaters nach Zeil besuchte ich von 1958 bis 1960 die dortige Schule. Anschließend trat ich in das Gymnasium Haßfurt über. Dort legte ich im Juni 1969 die Reifeprüfung ab.

Vom Wintersemester 1969 bis zum Sommersemester 1976 studierte ich in Würzburg Medizin und bestand dort im Juli 1976 das medizinische Staatsexamen.

Am Kreiskrankenhaus Haßfurt absolvierte ich anschließend bis zum August 1977 die Medizinalassistentenzeit und erhielt die Approbation als Arzt.

Am 25. Juni 1977 heiratete ich meine Ehefrau Ulrike, geb. Neumann.

Im Spätsommer 1977 erlitt ich bei einem Aufenthalt in den USA einen schweren Verkehrsunfall und bin seither im Sinne einer Tetraplegie querschnittgelähmt.

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80